

**ENTWICKLUNG VON HOCHWIRKSAMEN GEGENMITTELN
BEI VERGIFTUNGEN MIT TOXISCHEN
PHOSPHONSÄUREESTERN**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
GÜNTER GROSS
aus Lörrach

1980





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543110_0008

**ENTWICKLUNG VON HOCHWIRKSAMEN GEGENMITTELN
BEI VERGIFTUNGEN MIT TOXISCHEN
PHOSPHONSÄUREESTERN**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
GÜNTER GROSS
aus Lörrach

1980

Dekan : Professor Dr. G.Wegner
Leiter der Arbeit : Professor Dr. I.Hagedorn
Referent : Professor Dr. I.Hagedorn
Korreferent : Professor Dr. W.Schneider

Tag der Bekanntgabe des Prüfungsergebnisses: 10. Juli 1980



Meiner verehrten Lehrerin,

Frau Professor Dr. Ilse Hagedorn

danke ich für die Förderung und
Unterstützung dieser Arbeit und
ihre stete Bereitschaft zu anre-
genden Diskussionen.

INHALTSVERZEICHNIS

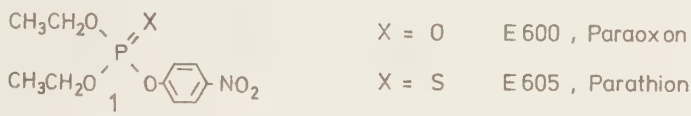
	Seite
A. Einleitung.....	1
B. Allgemeiner Teil.....	6
1. Möglichkeiten der Therapie einer Somanintoxikation und Skizzierung der pharmakologischen Testmethode.	6
2. Darstellung von Dipyridiniumsalzen mit einer Ald- oximgruppe, dreigliedriger N,O-Acetalbrücke und unterschiedlichen Substituenten im zweiten Ring..	14
2.1. Ketoximreste.....	14
2.2. Acetoxgruppen.....	21
2.3. Alkoholische Gruppen.....	25
2.4. Säureamidgruppen.....	28
2.5. Carbonsäureester.....	36
2.6. 2-Aldoximgruppe und Carbonsäureester im selben Ring.....	44
2.7. Acylreste in 3-Stellung.....	50
2.7.1. Darstellung der Ausgangsverbindungen.....	51
2.7.2. Diquartäre Salze und ihre pharmakologischen Daten.....	60
3. Überprüfung der optimalen Struktur der Dipyri- diniumsalze.....	66
3.1. Ist eine Acylgruppe in 3-Stellung notwendig?... 3.1.1. Diquartäre Salze mit einem 3-Benzyl- oder 3-Benzoylvinyrest in einem Ring.....	66
3.1.2. Verbindungen mit Acylresten in 2- oder 4- Stellung in einem Ring.....	68
3.2. Variation der die beiden Pyridiniumringe ver- bindenden Brücke.....	70
3.3. Ist eine 2-Carbaldoximgruppe im Molekül erfor- derlich?.....	77
3.3.1. Stellungsisomere Carbaldoxime.....	78
3.3.2. Dipyridiniumsalze ohne Carbaldoxim als funktionelle Gruppe im Molekül.....	80
4. Eignung von HGG 12 und HGG 42 als praktisch ein- setzbare Somanantidote.....	88
4.1. Löslichkeit.....	88
4.2. Stabilität.....	92
4.3. Pharmakologische Daten.....	99
C. Zusammenfassung.....	106
D. Experimenteller Teil.....	110
E. Anhang.....	193
F. Literaturverzeichnis.....	194

Verzeichnis der Abkürzungen

ACH	Acetylcholin
AChE	Acetylcholinesterase
ChAT	Cholin-acetyltransferase
PE (P-Ester)	Phosphor- oder Phosphonsäureester
ED ₅₀	Dosis efectiva (Werte in Mol/kg·10 ⁵)
LD ₅₀	Dosis letalis (Werte in Mol/kg·10 ⁵)
TI	Therapeutischer Index
s.c.	subcutan
i.m.	intramuskulär
2-PAM	2-Hydroximinomethyl-1-methyl-pyridinium-iodid
Toxogonin [®] (LÜH 6)	4,4'-Di(hydroximinomethyl)-1,1'-oxydi-methylen-di(pyridiniumchlorid)
TMB-4	4,4'-Di(hydroximinomethyl)-1,1'-trimethylen-di(pyridiniumbromid)
Z-2(3,4)-Cl	1-Chlormethoxymethyl-2(3,4)-hydroximinomethyl-pyridiniumchlorid
Z-2(3,4)-I	1-Iodmethoxymethyl-2(3,4)-hydroximinomethyl-pyridiniumiodid
DC (Cell/BEW)	Dünnschichtchromatogramm (Cellulose/Butanol-Eisessig-Wasser 60:20:20)
DC (KG/A)	Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel/Acetonitril)
[D ₆]DMSO	Hexadeutero-dimethylsulfoxid
TMS	Tetramethylsilan
AV 1	Allgemeine Versuchsvorschrift
HI, HL, HS, HSS, HY, HH, HO, HP	Codenamen von Antidoten aus dem Arbeitskreis HAGEDORN
HGG	Codenamen der in der vorliegenden Arbeit dargestellten und getesteten Präparate

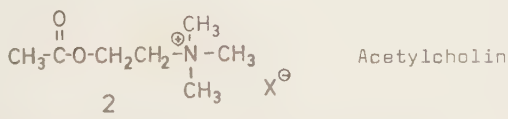
A. EINLEITUNG

Phosphorsäureester mit aktiver Abgangsgruppe werden als Insektizide weltweit eingesetzt und sind nicht nur für Schadinsekten giftig, sondern auch für den Warmblütlerorganismus.¹⁻⁴⁾ Aus der großen Zahl dieser Verbindungen ist besonders E 605 (Parathion) bekannt geworden; aus ihm entsteht nach metabolischer Umwandlung im Organismus das wesentlich toxischere E 600 (Paraoxon)^{2,5)}.

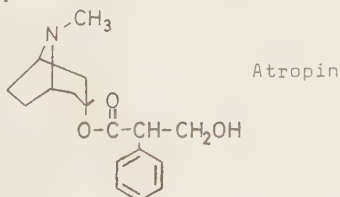


Phosphorsäureester inhibieren das für die Nervenreizleitung unerlässliche Enzym Acetylcholinesterase durch Phosphorylierung einer Gruppe in dessen aktiven Zentrum^{6,7,8)}.

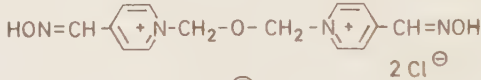
Nach den allgemeinen Vorstellungen übt der Neurotransmitter Acetylcholin an Nikotin- und Muskarinrezeptor seine natürliche Funktion aus und wird sofort danach an der Esterase hydrolytisch gespalten^{5,9,10)}.



Ist das Enzym blockiert, so kommt es zu einer "endogenen Acetylcholinvergiftung". Diese ist letztlich die Ursache für den Tod durch Atemlähmung, falls keine Gegenmaßnahmen ergriffen werden^{4,11,12)}. Symptomatisch kann eine Phosphorsäureestervergiftung mit Atropin und künstlicher Beatmung günstig beeinflusst werden¹³⁾.

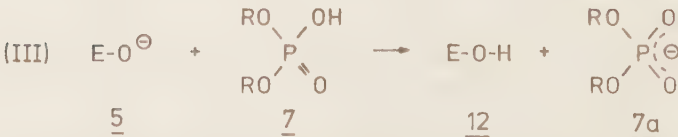
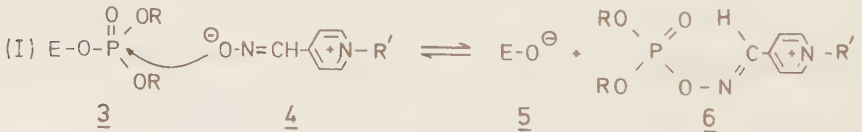


Eine Intoxikation durch Phosphorsäureester wie Paraoxon kann jedoch mit dem im Arbeitskreis entwickelten Toxogonin[®] (LÜH 6) ausgezeichnet therapiert werden ^{14,15}.



Toxogonin[®] (LÜH 6)

Toxogonin reaktiviert das durch toxische Phosphorsäureester phosphorylierte Enzym Acetylcholinesterase, indem es den Phosphorylrest selbst übernimmt (I) und in cyclischem Mechanismus zu unschädlichen Produkten abbaut (II) ^{2,16}.

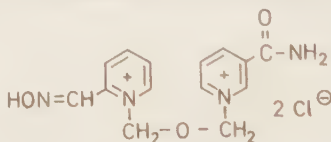


Bei einer Vergiftung mit toxischen Phosphorsäureestern ist also eine Kausaltherapie durch Reaktivierung des gehemmten Enzyms möglich.

Es gibt P-Ester, deren Vergiftungen auf diesem Wege jedoch nicht therapierbar sind ^{17,18}). Auf die generelle Verknüpfung von Überleben einer P-Estervergiftung mit der Blutesteraseaktivität geht es wohl zurück, daß eine spezielle Antidotforschungsrictung, anfangs in vielen Laboratorien weltweit betrieben, in den letzten Jahren, nachdem sich kein signifikanter Durchbruch auf diesem Forschungsgebiet erzielen ließ, stark zurückging: die Suche nach einem Gegenmittel bei Ver-

Trotz dieser "Alterungs"-Hypothese wurde die Forschung auf diesem Gebiet in der Arbeitsgruppe HAGEDORN nicht aufgegeben. Vielmehr erwog man, ob nicht gerade hierin eine Möglichkeit zur Regenerierung des Enzyms liege, denn nach einer subletalen Somanintoxikation erholt sich ein vergiftetes Tier wesentlich rascher als nach einer Vergiftung mit Paraoxon ²⁷⁾.

Außerdem hatte ein Pharmakologe mit einer Freiburger H-Substanz bei einer Somanintoxikation im Tierversuch einen deutlichen Schutzeffekt feststellen können ²⁷⁾. Das Dipyridiniumsalz HS 6 ²⁹⁾, mit der Carbaldoxingruppe in 2-Stellung und der auch im Toxogonin bewährten dreigliedrigen Acetalbrücke war jener Stoff, der die Fortsetzung der Antidotforschung nun mit der Konzentration auf ein Gegenmittel bei einer Somanvergiftung rechtfertigte.*



HS 6

Im Laufe einiger Jahre sind im Arbeitskreis HAGEDORN einige hundert neue potentielle Somanantidote synthetisiert und an verschiedenen Stellen pharmakologisch untersucht worden. Die Ergebnisse, die in Zusammenarbeit mit Medizinern und Pharmakologen gewonnen wurden, führten letztlich zu unerwartet gut wirkenden Präparaten, wobei allerdings auch manche Fehlschläge hingenommen werden mußten.

Bei all diesen Untersuchungen aber konnten Bestimmungen der Acetylcholinesterase-Aktivität im Blut nicht dienen ³⁰⁾, denn die neuen Somanantidote lassen z.B. Hunde eine mehrfach letale Somandosis überleben, obwohl diese Esteraseaktivität auf Null bleibt ³¹⁾. Dies war eine der wesentlichsten Erkenntnisse, die mit den H-Präparaten gewonnen wurde.

* Diese Forschungsarbeiten wurden auf Wunsch und mit Mitteln des Bundesministers der Verteidigung durchgeführt.

Trotz unerwartet guter Wirksamkeit vieler H-Stoffe bei Somanintoxikation blieb ein dringliches Problem zu lösen, das Gegenstand dieser Arbeit wurde.

Weil eine Somanvergiftung innerhalb kurzer Zeit tödliche Folgen hat (17,32,33), muß ein Gegenmittel bei den ersten Symptomen unverzüglich injiziert werden, was bedeutet, daß jeder Gefährdete eine Autoinjektionsspritze bei sich tragen sollte.

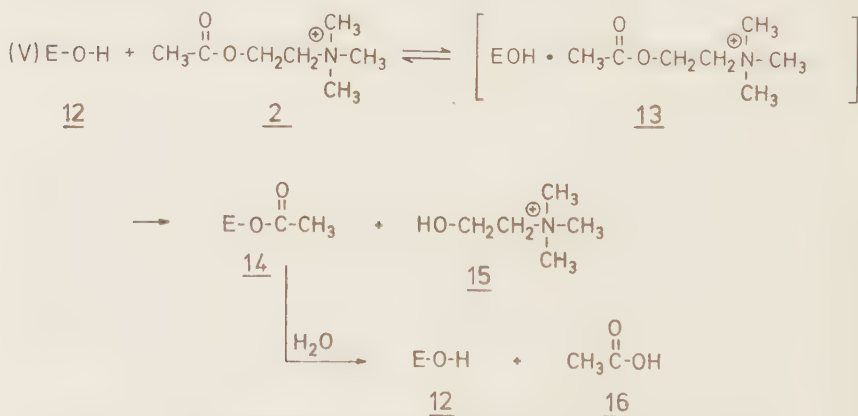
Diese Forderung verlangte ein so hochwirksames Antidot, daß eine therapeutisch benötigte Menge in einer 1-2 ml Ampulle unterzubringen ist. Dabei handelt es sich um etwa 1-2 mg/kg. Wichtig ist außerdem, daß die Eigentoxizität und auch Nebenwirkungen möglichst gering sind. Und letztlich ist sehr gute Wasserlöslichkeit ebenso nötig wie Stabilität des angestrebten Therapeutikums. Diese Aufgabenstellung war zwar komplex und ohne direkten Ansatzpunkt, aber das Ziel rechtfertigte jeglichen Versuch.

Zur Bearbeitung dieses Problems, vor allem zur Auswertung vieler pharmakologischer Daten, sind biochemische und pharmakologische Kenntnisse nötig, besonders von den Vorgängen am Enzym und an den cholinergen Rezeptoren. Diese nicht-chemischen Fakten sollen im folgenden nur soweit angeführt werden, wie es für die Darstellung der durchgeführten chemischen Arbeiten unerlässlich ist.

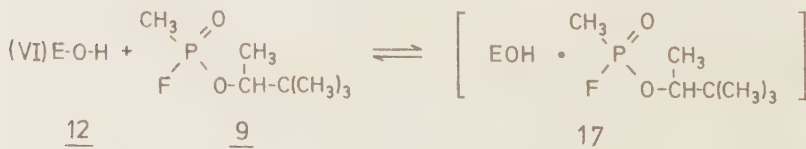
B. ALLGEMEINER TEIL

1. Möglichkeiten der Therapie einer Somanvergiftung und Skizzierung der pharmakologischen Testmethode.

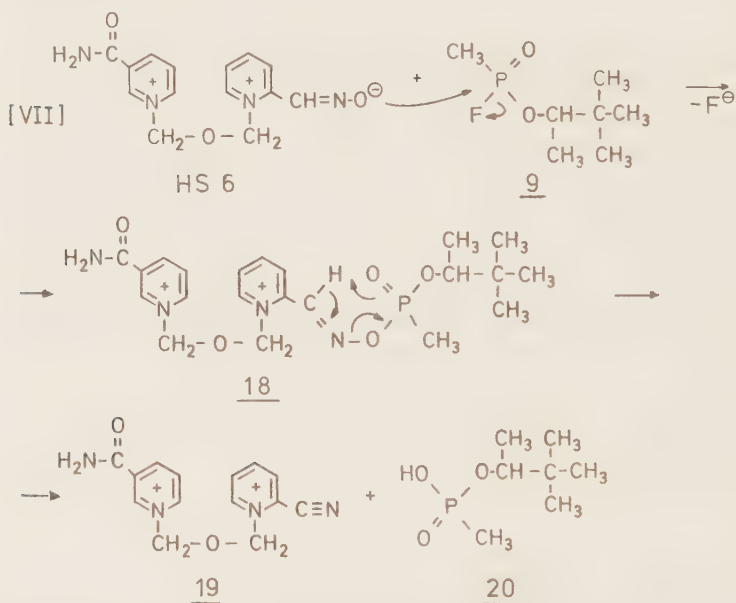
Nach der Lehrmeinung besteht die natürliche Funktion der Acetylcholinesterase darin, den für die Nervenreizleitung in der Synapse verantwortlichen Ester Acetylcholin zu spalten (Reaktion V) ²⁻⁸). Dabei acyliert das Acetylcholin 2 die Esterase 12 aus dem vorgelagerten Enzym-Substrat-Komplex 13 (Michaelis-Menten-Komplex). Das acetylierte Enzym 14 wird mit einer Halbwertszeit von weniger als 0,1 msec hydrolysiert ^{34,35}).



Phosphor- und Phosphonsäureester mit aktiver Abgangsgruppe wie z.B. Soman 9 acylieren das Enzym an der gleichen Stelle im aktiven Zentrum (VI) ^{6-8,11}).



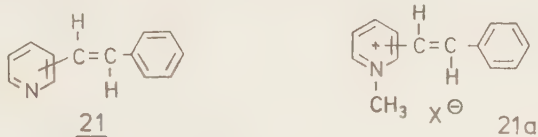
nyloximen 18 reagieren, welche dann in einer cyclischen 1,2-cis-Eliminierung zu nicht mehr hemmenden Spaltprodukten zerfallen (vergl. S.2).



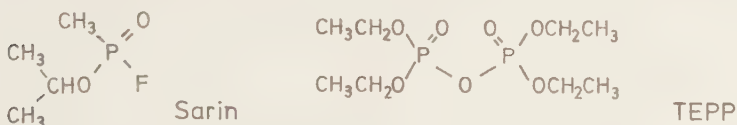
Daß die Wirksamkeit von Dipyridiniumverbindungen wie HS 6 Überwiegend auf diesem Wirkprinzip beruht, muß jedoch ausgeschlossen werden. Gaschromatographische Untersuchungen des Somanzerfalls in wäßriger Natriumchloridlösung ergaben eine Halbwertszeit von 380 min ⁴¹⁾. Der Zerfall wird durch HS 6 beschleunigt, die Halbwertszeit erniedrigt sich auf 13-20 min ⁴¹⁾. Nach den in *vitro* Versuchen würden jedoch für die schnelle Entgiftung des Somans in vivo durch eine Direktreaktion Dosen benötigt, welche wegen der Eigentoxizität der Dipyridiniumsalze im Organismus nicht erreicht werden können.

Zu 2.) Die Intoxikation mit P-Estern führt letztlich zu einer "endogenen Acetylcholinvergiftung". Deshalb sollten auch Substanzen eine Schutzwirkung zeigen, welche in der Lage sind, die unphysiologisch hohe Konzentration an Acetylcholin in den

Synapsen zu vermindern. Dies kann beispielsweise durch Drosselung der Neubildung oder Verminderung der Ausschüttung des ACh an den präsynaptischen Nervenenden geschehen ^{5,13}). Die Synthese des ACh erfolgt innerhalb der Neuronen aus Cholin und Acetyl-Coenzym A durch das Enzym Cholinacetyltransferase. Als spezifische Inhibitoren der ChAT in vitro wurden von CAVALLITO Pyridinderivate des Typs 21 beschrieben ⁴²).

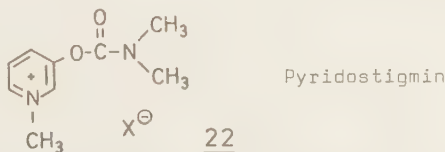


Hemmwirkung auf die ChAT besitzen von 2- und 4-Styrylpyridin 21 nur die trans-Isomeren. Ihre inhibitorische Wirkung wird durch Quaternierung zu 21 a verstärkt ⁴³). Durch ChAT-Hemmstoffe konnten Vergiftungen mit dem Phosphonsäureester Sarin und dem Phosphorsäureester TEPP günstig beeinflusst werden ¹³).



So ist nicht auszuschließen, daß mit Verbindungen dieser Art auch ein Schutz bei einer Somanvergiftung zu erzielen ist. Es ist allerdings fraglich, ob die Verhältnisse in vitro auf die Verhältnisse in vivo Übertragbar sind.

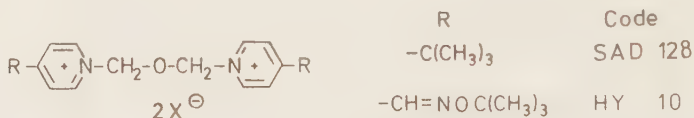
Zu 3.) Durch Vorbehandlung mit Acetylcholinesterasehemmstoffen wie Pyridostigmin 22 kann das Enzym vor der Phosphonylierung durch Soman geschützt werden ^{44,45}).



Pyridostigmin hemmt die AChE durch Acylierung einer Gruppe im aktiven Zentrum des Enzyms. Dadurch ist ein Angriff dieser

Gruppe durch einen P-Ester nicht mehr möglich. Die Hemmung durch Pyridostigmin ist reversibel, das inhibierte Enzym spaltet den Carbamoylrest mit einer Halbwertszeit von Minuten wieder ab ⁴⁶⁾.

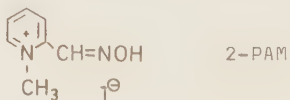
Dipyridiniumverbindungen wie SAD 128 ⁴⁷⁾ oder HY 10 ⁴⁸⁾ können nach in vitro Versuchen die Phosphylierung der Esterase durch Soman verzögern ⁴⁹⁾.



23

Die Verzögerung der Phosphylierung kann mit einer kompetitiven Hemmung der AChE durch diese Substanzen gedeutet werden ^{49,50)}. Werden diese Substanzen vor oder frühzeitig nach einer Somanvergiftung eingesetzt, so kann auch in vivo eine günstige Beeinflußung der Somanintoxikation beobachtet werden ²⁸⁾.

Zu 4.) Prinzipiell ist eine Reaktivierung von Soman-gehemmter Esterase möglich, solange das Enzym nicht in den gealterten Zustand 10 übergeht (vergl. S. 3) ^{51,52)}. Nach LOOMIS und JOHNSON beträgt die Halbwertszeit des gehemmten, aber reaktivierbaren Enzyms 2 - 5 min ⁵³⁾. Die Reaktivierung von Soman-gehemmter Esterase in diesem Zeitraum zwischen Acylierung und Dealkylierung gelingt in vitro mit 2-PAM, das jedoch so hoch dosiert werden muß, daß wegen der Eigentoxizität der Substanz eine therapeutische Anwendung beim Menschen ausgeschlossen ist ^{51,54)}.



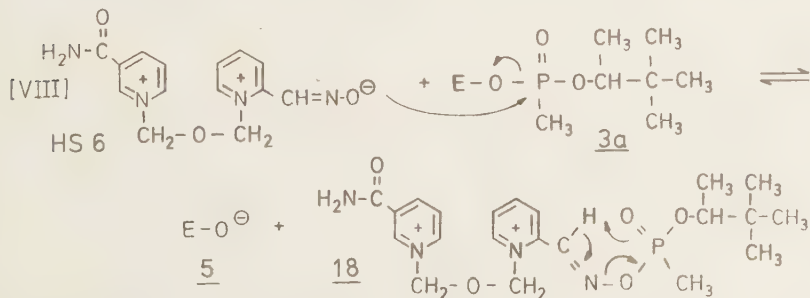
Die meisten Ergebnisse der Hemmwirkung von Soman auf die AChE und die Alterung des phosphylierten Enzyms resultieren aus in vitro Versuchen. Eine Übertragung der in vitro Verhältnisse auf den Gesamtorganismus ist nicht ohne weiteres möglich. So

haben Untersuchungen ergeben, daß die Phosphonylierung der AChE durch Soman in vivo ⁵⁵⁾ oder an intakten Nervenzellen ³⁷⁾ wesentlich langsamer verläuft als in vitro. Deshalb ist es durchaus vorstellbar, daß auch noch einige Zeit nach der Somanvergiftung die gehemmte, aber noch nicht gealterte AChE in ausreichendem Prozentsatz reaktiviert werden kann. (30 Prozent Enzymaktivität soll für das Überleben ausreichend sein ²⁾).

Die Wirksamkeit einer Substanz als Reaktivator wird nicht nur durch ihre chemische Reaktivität, sondern auch von ihrer Affinität zum Wirkort, der inhibierten AChE, bestimmt ^{56,57)}. Eine rasche Ablösung des Phosphonylrestes vom Enzym könnte demnach realisiert werden durch einen Reaktivator, der eine hohe Affinität zur AChE aufweist und somit in hoher Konzentration am Wirkort verfügbar ist.

Für das Dipyridiniumsalz HS 6 konnte zwar keine Reaktivierung der durch Soman phosphonylierten AChE nachgewiesen werden ^{28,58)}. Der Nachweis erfolgte durch Bestimmung der Aktivität der AChE im Blut. Die Blutesterase wird jedoch bei Vergiftung durch einen P-Ester am schnellsten phosphonyliert. Es konnte durch Enzymversuche in vitro aber gezeigt werden, daß HS 6 bei der Reaktivierung von Soman-gehemmter, noch nicht gealterter Esterase wesentlich effektiver ist als beispielsweise Toxogonin ⁵²⁾.

Die Reaktivierung des phosphonylierten Enzyms ließe sich dann formulieren wie die Reaktivierung von durch Phosphorsäureester gehemmter Esterase (vergl. S. 2).

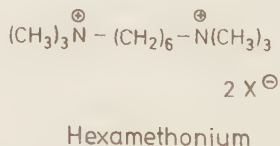
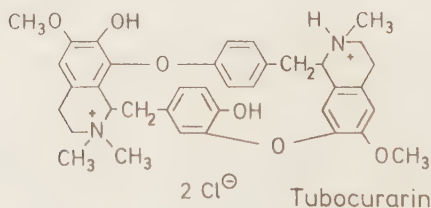


Der Zerfall des phosphonylierten Oxims 18 erfolgt durch cyclische Eliminierung zu der nicht mehr hemmenden Phosphonsäure 20 (vergl. S. 8).

Durch den zweiten Pyridinring mit einem geeigneten Substituenten könnte zum einen der Transport des Antidots zum Wirkort wie auch die Anheftung der Substanz an den Wirkort beeinflusst werden.

Zu 5). Eine Vergiftung mit Organophosphaten wie Paraoxon kann durch Gabe von Atropin günstig beeinflusst werden ¹³⁾. Die Wirkung ist nicht kausal, die Esterase verbleibt in ihrem gehemmten Zustand. Der Schutz besteht darin, daß durch das Cholinolytikum Atropin die durch den Acetylcholinüberschuß hervorgerufenen Effekte an den muskarinischen Rezeptoren der postganglionären Fasern des parasymphatischen Nervensystems und im ZNS unterdrückt werden.

Bei einer Somanintoxikation ist aber mit Atropin allein keine Schutzwirkung zu erzielen ^{59,60)}. Wird jedoch Atropin mit anderen Cholinolytika kombiniert, so daß auch die nikotinischen Rezeptoren in den Ganglien des vegetativen Nervensystems und an der motorischen Endplatte geschützt werden, dann kann auch ein Schutz bei einer Somanvergiftung beobachtet werden. Durch kombinierte Gabe von Atropin und d-Tubocurarin oder von Atropin und Hexamethonium wird die Überlebensrate von Somanvergifteten Tieren signifikant erhöht ^{60,61)}. d-Tubocurarin ist ein Antagonist des ACh an der motorischen Endplatte, Hexamethonium hebt die Wirkung von ACh an den Rezeptoren in den Ganglien auf.



Hemmwirkung auf die Rezeptoren in den Ganglien ⁶²⁾ und an der

Muskulendplatte ⁶³⁾ konnte auch für das diquartäre Pyridiniumsalz HS 6 nachgewiesen werden. Möglicherweise könnte also die Schutzwirkung dieser Substanz auf ihrer cholinolytischen Eigenschaft beruhen.

Von diesen zu Beginn der Arbeit erörterten möglichen Wirkmechanismen von Gegenmitteln bei Intoxikation durch Soman schien sowohl der Schutz und die Reaktivierung der AChE als auch der Schutz der cholinergen Rezeptoren vor dem überschüssigen Acetylcholin die erfolgversprechendsten Ansatzpunkte zur Darstellung neuer Antidote zu bieten. In der Folge sollten also auf der Basis der als wirksam erkannten Dipyridiniumsalze gezielt Substanzen dargestellt werden mit Substituenten an den Pyridiniumringen, welche die Affinität solcher Verbindungen zur Esterase bzw. zu den cholinergen Rezeptoren erhöhen könnten.

Die Qualität von Antidoten für die Therapie von Intoxikationen mit Phosphor- oder Phosphonsäureestern kann nur im Enzym- oder im Tiertest ermittelt werden, da hierbei Faktoren wie Affinität zum Enzym oder Eigentoxizität eine Rolle spielen. Bei einer Somanvergiftung kann der Enzymversuch in vitro wegen der raschen Alterung des phosphonylierten Enzyms nicht die Wirksamkeit einer Schutzsubstanz aufzeigen. Hier kann die Wirksamkeitsüberprüfung einer Verbindung nur im Tierversuch, in vivo, erfolgen. Aus diesem Grunde war die Konzeption und Überprüfung neuer Somanantidote nur möglich in enger Zusammenarbeit mit Pharmakologen. Deshalb soll kurz die Methodik des Tiertests skizziert werden ²⁸⁾.

H.OLDIGES im Institut für Aerobiologie in Grafschaft/Sauerland ermittelt die Dosis-Wirkungsbeziehungen der Antidote bei einer Somanvergiftung an Mäusen als Versuchstieren. Als Vergleichsdaten für die Wirksamkeit dienen die Mittelwerte der ED₅₀- und LD₅₀-Bereiche, die Streuung beträgt etwa 15-20 Prozent (95 prozentiger Vertrauensbereich). Die Bestimmung der LD₅₀, der Menge an Testsubstanz, an der 50 Prozent der Tiere des Kollektivs sterben, erfolgt nach i.m. Applikation. Der LD₅₀-Wert ist ein Maß für die Eigentoxizität des Präparates.

Der Wert ist in $\text{Mol/kg} \cdot 10^5$ angegeben.

Der ED_{50} -Wert, der die Menge an Antidot angibt, mit der 50 Prozent der Tiere eines Kollektivs eine Somanvergiftung überleben, wird ebenfalls nach i.m. Applikation bestimmt und zwar unter Atropinschutz (10 mg/kg) nach einer s.c. Vergiftung mit einer LD_{95} Soman. Das Antidot wird 1 min nach der Vergiftung appliziert. Der ED_{50} -Wert basiert auf der Zahl der toten Tiere 24 h nach der Vergiftung. Dieser Wert ist ebenfalls in $\text{Mol/kg} \cdot 10^5$ angegeben.

Der therapeutische Index TI wird gebildet aus dem Quotienten von LD_{50} und ED_{50} .

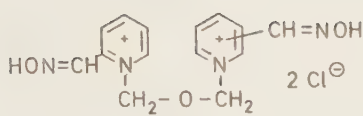
Das für den praktischen Einsatz angestrebte Antidot sollte möglichst hochwirksam sein, d.h. einen kleinen ED_{50} -Wert besitzen, dabei aber einen möglichst großen LD_{50} -Wert aufweisen, d.h. wenig giftig sein. Der Quotient aus LD_{50} und ED_{50} , der therapeutische Index TI, sollte möglichst hoch liegen, wobei ein Wert von mindestens 80 angestrebt war.

Zusätzlich mußten aber auch noch praktische Anforderungen wie gute Löslichkeit des Präparates in Wasser und Stabilität in Lösung erfüllt sein.

2. Darstellung von Dipyridiniumsalzen mit einer Aldoximgruppe, dreigliedriger N,O-Acetalgruppe und unterschiedlichen Substituenten am zweiten Ring.

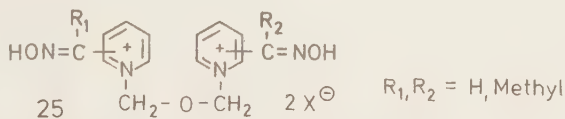
2.1. Ketoximreste

Im in vivo Test ²⁸⁾ wurde die Wirksamkeit von Verbindungen mit der allgemeinen Formel 24 bei einer Vergiftung mit Soman entdeckt.

	Stellung der Oximgruppe	Code
 <u>24</u>	2	HS 4
	3	HSS 5
	4	HS 3

Diese Substanzen sind Strukturisomere von Toxogonin (LÜH 6), welches selbst aber bei einer Somanintoxikation unwirksam ist ^{18,28}). Auch die isomeren Präparate des Typs 24 mit den beiden Carbaldoximgruppen in 3,3'-Stellung (3,3'-LÜH 6) oder in 3,4'-Stellung (3,4'-LÜH 6) an den beiden Pyridiniumringen zeigen keine Wirksamkeit ²⁸). Wesentlich für eine Schutzwirkung scheinen also bei diquartären Pyridiniumaldoximen folgende Strukturelemente zu sein: zwei quartäre Pyridinringe, über eine N,O-Acetalbrücke miteinander verknüpft, und einer Carbaldoximgruppe in der 2-Stellung des einen Pyridiniumringes.

Als Ansatzpunkt für die Darstellung neuer Schutzsubstanzen bot sich eine Abänderung dieses Molekültyps 24 durch Einführung von Ketoximgruppen anstelle von Carbaldoximen zu 25 aus folgenden Gründen an:



Beruhet die Wirksamkeit der Substanzen des Typs 24 auf einem Schutz der Esterase vor Phosphonylierung oder auf einem Schutz der cholinergen Rezeptoren (vergl. Kap. 1), dann dürfte die Einführung von einer Methylgruppe zu diquartären Pyridiniumketoximen 25 keinen großen Einfluß auf die Wirksamkeit der Verbindungen ausüben. Auch diquartäre Pyridiniumsalze mit einer Ketoximgruppe in 2-Stellung eines Pyridinringes sollten bei einer Somanvergiftung eine Schutzwirkung zeigen, da sie sich in ihrer Struktur von den wirksamen Präparaten 24 nicht wesentlich unterscheiden.

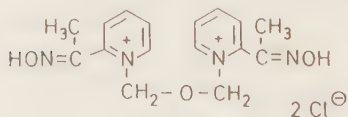
Eine Schutzwirkung dürfte aber nicht zu beobachten sein, wenn

das Antidot mit Soman oder phosphonyliertem Enzym reagiert, also die Wirkung auf einer Direktreaktion oder einer Reaktivierung der noch nicht gealterten Esterase beruht. Der Elektroschub eines Alkylrestes bei Ketoximen senkt die Oximacidität gegenüber Carbaldoximen und erhöht damit die Nukleophilie des Oximanions. Aufgrund der höheren Nukleophilie könnten zwar die Ketoximanionen leichter am Phosphoratom des P-Esters oder des phosphonylierten Enzyms angreifen als Carbaldoximanionen, endgültige Entgiftung erfolgt jedoch erst durch den Zerfall des Phosphonyloxims (vergl. S.8). Der Zerfall von phosphonylierten Ketoximen kann nur auf hydrolytischem Wege erfolgen. Diese Entgiftungsreaktion ist bedeutend langsamer als die cyclische 1,2-cis Eliminierung, nach der phosphonylierte Carbaldoxime zerfallen können (vergl. S.8) ⁶⁴).

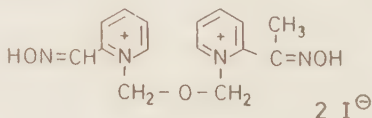
Darüberhinaus liegen Pyridiniumketoxime aufgrund ihrer geringeren Acidität bei physiologischem pH-Wert in kleinerem Maße als konjugierte Base vor. Das bedeutet, daß die Konzentration an reaktiven Teilchen am Wirkort kleiner ist.

Die Synthese von Verbindungen der Struktur 25 könnte also helfen, eine Entscheidung zu treffen, welche Wirkmechanismen eventuell zutreffen, und einen Hinweis für die Konzeption neuer, wirksamerer Substanzen geben.

Als Vergleichssubstanz sollte zunächst die zu HS 4 analoge Dipyridiniumverbindung mit Ketoximgruppen in 2-Stellung der Pyridiniumringe dargestellt werden, HGG 7.



HGG 7



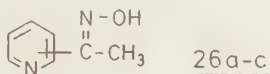
HGG 30

Dieser Verbindung wurde das unsymmetrisch substituierte Dipyridiniumsalz HGG 30 zur Seite gestellt. Beide Substanzen sollten zum Vergleich mit HS 4 dienen, das bei einer Somanintoxikation eine Schutzwirkung aufweist. Damit könnte die Frage beantwortet werden, ob zur Wirksamkeit der Dipyridiniumsalze

eine 2-Carbaldoximgruppe im Molekül essentiell ist.

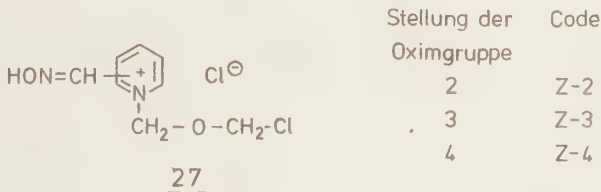
Zur Ergänzung wurden auch noch andere unsymmetrisch substituierte Präparate des Typs 25 mit einer Ketoximgruppe in anderen Stellungen am Pyridiniumring hergestellt. Sie sollten verglichen werden mit den analogen Dipyridiniumsalzen HSS 5 und HS 3.

Die benötigten isomeren Methyl-pyridyl-ketoxime 26a-c waren alle literaturbekannt ⁶⁵⁾ und darstellbar aus den entsprechenden Ketonen durch Umsetzung mit Hydroxylamin-hydrochlorid in abgepufferter wäßriger Lösung.



Zur Darstellung des symmetrischen Dipyridiniumketoxims HGG 7 wird 1,1'-Dichlordimethylether mit Methyl-2-pyridyl-ketoxim 26a in Chloroform erwärmt. Am Ende der Reaktionszeit läßt sich HGG 7 in 77% Ausbeute abtrennen.

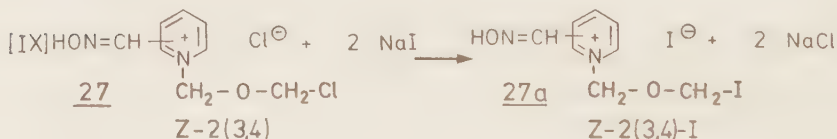
Die Synthese von unsymmetrisch substituierten diquartären Pyridiniumsalzen wie HGG 30, die eine Carbaldoximgruppe in einem der Pyridiniumringe tragen, ist möglich, seit im Arbeitskreis HAGEDORN die Isolierung der reaktiven Chloracetale 27 gelang ^{29,66,67)}.



Diese Verbindungen lassen sich gewinnen durch Reaktion von Pyridin-carbaldoximen mit 1,1'-Dichlordimethylether in unpolaren Lösungsmitteln wie Chloroform (Z-2) oder 2-Butanon (Z-3 und Z-4). Die Isolierung von reinen Zwischenverbindungen gelingt nur, wenn in unpolaren Lösungsmitteln gearbeitet wird, in denen die monoquartären Salze schwerlöslich sind und somit

weiterer Reaktion entzogen werden. In polaren Lösungsmitteln sind die Z-Produkte teilweise löslich, und die Umsetzung von 1,1'-Dichlordimethylether mit Pyridin-carbaldoximen führt nur zu diquartären Verbindungen.

Die Umsetzung der Z-Verbindungen mit den Pyridyl-ketoximen 26 wurde jedoch nicht direkt durch Erwärmen der Ausgangsstoffe in einem Lösungsmittel durchgeführt analog der Darstellung von HS 3 und HSS 5²⁹⁾. Erfahrungen aus dem Arbeitskreis bei der Umsetzung von Z-Verbindungen mit lipophilen Pyridinderivaten wie Pyridin-carbaldoximethern haben gezeigt, daß der Umweg über einen Austausch des Chlors in den Zwischenverbindungen 27 durch Iod über eine Finkelsteinreaktion sich als außerordentlich günstig erweist⁴⁸⁾.



Zum einen ist die Reaktivität der Iodzwischenverbindung Z-2(3,4)-I höher als die der entsprechenden Chlorzwischenverbindung 27. Man kann daher bei Raumtemperatur arbeiten, was unerwünschte Nebenreaktionen wie die Bildung von Hydrohalogeniden der Pyridinbasen, welche bei höheren Temperaturen zu erwarten sind⁶⁶⁾, weitgehend ausschließt. Zum anderen lassen sich die Endprodukte als Iodide aus Wasser, wo sie generell schwerer löslich sind als die entsprechenden Chloride, sehr gut umkristallisieren und von den Neben- und Ausgangsprodukten abtrennen. Die Ausbeute an diquartärem Salz wird durch den Halogenaustausch wesentlich erhöht bei kürzeren Reaktionszeiten⁴⁸⁾.

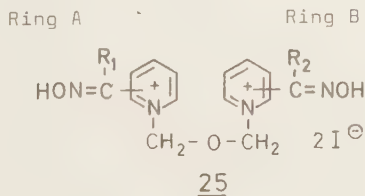
Die Iodzwischenverbindung z.B. Z-2-I wird beim Halogenaustausch nicht isoliert. Äquimolare Mengen an Z-2-Cl und der zu quaternisierenden Pyridinbase werden zusammen mit einem Überschuß an Natriumiodid in Aceton als Solvens bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4-5 h Reaktionszeit wird das Gemisch aus Dipyridiniumsalz und Natriumchlorid abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert.

Die Quaternierung der in 3- und 4- Stellung substituierten Pyridinderivate 26b und 26c mit der Iodzwischenverbindung Z-2-I in Aceton verlief glatt und lieferte in guten Ausbeuten die entsprechenden diquartären Salze. Das in der 2-Stellung substituierte Derivat 26a entzog sich aber unter diesen Reaktionsbedingungen einer Quaternierung. Der Grund liegt wohl in der sterischen Behinderung des in 2-Stellung substituierten Pyridinderivats 26a. Eine längere Reaktionszeit oder eine Erhöhung der Reaktionstemperatur führte ausschließlich zu Zersetzungsprodukten. Die Reaktionslösung färbte sich braun und elementares Iod wurde ausgeschieden, wie sich mit Stärkelösung nachweisen ließ.

Aus diesem Grunde wurden andere Lösungsmittel eingesetzt. Die Wahl des Solvens bei der Quaternierung mit Z-2-I ist jedoch begrenzt. In einem protischen Lösungsmittel wie Alkohol und Wasser ist das reaktive Iodacetal leicht zersetzlich. Es kommen also nur aprotische Solventien in Frage, in denen dazu das zum Halogenaustausch benötigte Natriumiodid löslich ist. Diese Bedingung erfüllt neben Aceton nur Acetonitril ⁶⁸⁾.

In Acetonitril als Solvens gelingt die Quaternierung des Methyl-2-pyridyl-ketoxims 26a mit Z-2-I und das diquartäre Reaktionsprodukt HGG 30 läßt sich in einer Ausbeute von 57 Prozent isolieren.

Die synthetisierten Dipyridiniumsalze der Struktur 25 und ihre pharmakologischen Testergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt.

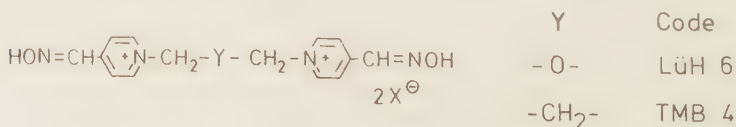


Code	Ring A	R ₁	Ring B	R ₂	ED ₅₀	LD ₅₀
HS 4	2	H	2	H	12,5	23,9
HGG 30	2	H	2	CH ₃	0,61	11,2
HGG 7	2	CH ₃	2	CH ₃	-	-
HSS 5	2	H	3	H	5,65	23,5
HGG 28	2	H	3	CH ₃	7,51	24,2
HS 3	2	H	4	H	7,31	27,
HGG 8	2	H	4	CH ₃	-	22,
HGG 6	4	H	4	CH ₃	-	23,2

Tabelle 1: Substanzen der Struktur 25 und ihre Testergebnisse bei Somanintoxikation. Anion = Chlorid, '-' bedeutet: kein ED₅₀-Wert einstellbar. HS 3, HS 4 und HSS 5 aus der Literatur entnommen ²⁸⁾.

Der Vergleich der ED₅₀-Werte von HGG 30 mit HS 4 und HGG 7 zeigt, daß Dipyridiniumsalze der Struktur 25 nur wirksam gegen Soman sind, wenn eine Carbaldoximgruppe im Molekül vorhanden ist. Dies wird auch durch Ergebnisse von HOOSE ⁴⁸⁾ bestätigt, der anstelle der Carbaldoxime Carbaldoximether eingesetzt hat, was ebenfalls zu Wirkungslosigkeit der entsprechenden Dipyridiniumsalze führte. Dies könnte damit gedeutet werden, daß eine Reaktion des Antidots mit Soman oder der Phosphonylgruppe am gehemmten Enzym stattfindet (vergl. Kap. 1).

Dabei bliebe aber die Frage offen, warum dann die guten Enzym-reaktivatoren LÜH 6 (Toxogonin) und TMB-4 bei Somanintoxikation wirkungslos sind, obwohl ihre Pyridyl-4-carbaldoximgruppen für die Reaktivierung phosphorylierter AChE den optimalen pK_s-Wert besitzen ⁶⁹⁾.



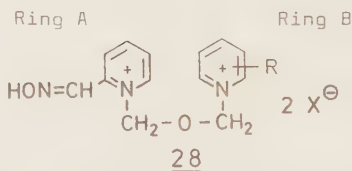
Eine Erklärung dafür können Ergebnisse von NENNER ⁷⁰⁾ liefern, der ermittelte, daß diquartäre Pyridinium-4-carbaldoxime mit Soman zu Phosphonylierungsprodukten reagieren, die die Esterase noch schneller hemmen als Soman. Der Grund dafür ist der langsame Zerfall der phosphonylierten Oxime. Die Zerfallsgeschwindigkeit eines Phosphonyloxims in einer cyclischen Eliminierung ist abhängig von der Methinacidität des Carbaldoxims, die bei 2-Oximen größer ist als bei 4-Oximen ⁶⁹⁾. Deshalb sollten Pyridinium-2-carbaldoxime Soman oder das phosphonylierte Enzym schneller entgiften als Pyridinium-4-carbaldoxime.

Aus Tabelle 1 ist weiter zu entnehmen, daß die Wirksamkeit der Dipyridiniumsalze 25 mit einer Carbaldoximgruppe in 2-Stellung von Ring A stark abhängig ist vom Substituenten am Ring B und vom Ort der Substitution (vergl. HS 4/HGG 30 und HS 3/HGG 8). Mit HGG 30 wurde ein sehr gut wirksames Antidot gewonnen, das aber wegen seiner Toxizität und damit verbunden mit seinem niederen TI für eine praktische Anwendung nicht geeignet ist. Nach diesem positiven Ergebnis, daß die Wirksamkeit von Dipyridiniumsalzen mit einer Carbaldoximgruppe und dreigliedriger N,O-Acetalbrücke durch den Substituenten im Pyridiniumring B stark beeinflussbar ist, sollten weitere Variationen des Substituenten im Ring B folgen.

2.2. Acetoxygruppen

In Kapitel 2.1. wurde ermittelt, daß Dipyridiniumsalze der Struktur 25 bei Somanintoxikation nur wirksam sind mit einem Pyridiniumring mit 2-ständiger Carbaldoximgruppe. Außerdem konnte gezeigt werden, daß der Substituent im zweiten Pyridiniumring und die Stellung des Substituenten am Ring einen großen Einfluß auf die Wirksamkeit der Substanz als Somanantidot ausübt. Aus diesem Grunde sollten nun weitere Dipyridiniumsalze der allgemeinen Struktur 28 dargestellt werden, um systematisch zu ermitteln, welche Substituenten in Ring B der

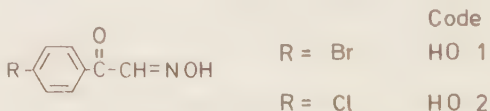
Substanz optimale Antidotwirkung gegen Soman verleihen.



Die Untersuchungen beschränkten sich dabei auf diquartäre Pyridinderivate, weil sich diese Verbindungsklasse anderen Heterocyclen wie Imidazol ⁷¹⁾ oder Diazinen ⁷²⁾ in allen Fällen als Somanantidote Überlegen erwiesen hatten.

Unter der Voraussetzung, daß die Wirkung der Somanantidote der allgemeinen Struktur 28 auf einer Ablösung des Phosphonylrestes vom Enzym beruht, wenn das Antidot rechtzeitig, d.h. vor der Alterung des phosphorylierten Enzyms agieren kann, könnte die Affinität des Moleküls zur Esterase eine wesentliche Rolle spielen.

Untersuchungen im Arbeitskreis haben ergeben, daß der zur Reaktivierung von phosphorylierter AChE optimale pK_s -Wert eines Carbaldoxims von 7,8 allein nicht ausreicht, um eine Dephosphorylierung der inhibierten Esterase zu bewirken ⁷³⁾. Verbindungen mit dem optimalen pK_s -Wert von 7,8 wie HO 1 und HO 2 ⁷³⁾ erwiesen sich im pharmakologischen Test als völlig wirkungslos.



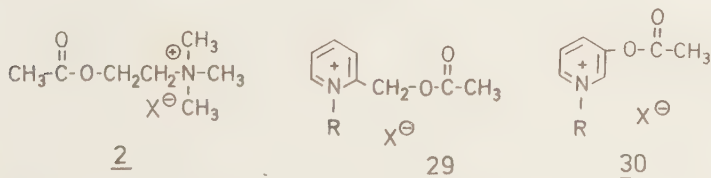
Daraus wurde gefolgert, daß die Acidität des Carbaldoxims nicht das einzige Kriterium für rasche Enzymreaktivierung ist, sondern auch die Bedingung der funktionsgerechten Anpassung des Reaktivators an die Enzymoberfläche erfüllt sein muß ⁷³⁾.

Da bei Dipyridiniumverbindungen der Struktur 28 der Substituent am Ring B die Wirksamkeit der Substanz stark beeinflußt bei

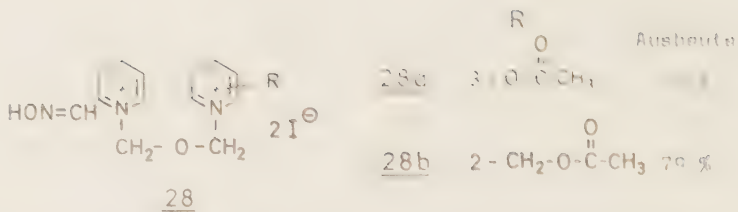
sonst gleicher Grundstruktur, könnte unter anderem auch dieser Molekülteil für die Anpassung der Verbindung an die inhibierte Esterase verantwortlich sein. Durch verbesserte Anpassung von 28 an das Enzym über den Ring B könnte dann eine Wirkungssteigerung der Substanz erzielt werden. Dasselbe gilt auch, wenn die Wirkung der Verbindungen auf einem Schutz der cholinergen Rezeptoren vor dem überschüssigen Acetylcholin beruht.

Eine hohe Affinität zur AChE und zu den cholinergen Rezeptoren besitzt ihr natürliches Substrat Acetylcholin 2. Deshalb sollte zunächst überprüft werden, ob mit Substituenten, die dem Pyridiniumring B im Molekül der Struktur 28 eine "Acetylcholin-ähnlichkeit" verleihen, eine Wirkungssteigerung zu erzielen ist. Ob solche acetylcholinähnlichen Substanzen besser wirksam sind, konnte von vornherein nicht abgeschätzt werden, da phosphonyliertes Enzym andere Bindungseigenschaften für Substrate aufweisen sollte als intakte AChE. Doch könnten solche Substanzen, frühzeitig gegeben, die Esterase vor der Phosphonylierung schützen oder eine Hemmwirkung auf die Rezeptoren aufweisen und damit eine Schutzwirkung besitzen.

Dem Acetylcholin ähnliche Strukturelemente besitzen die beiden quartären Ester 29 und 30, die deshalb in das Molekül der Struktur 28 eingebaut werden sollten.

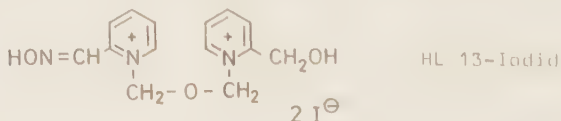


Die Darstellung der Vorstufen von 29 und 30, den Pyridinbasen, erfolgte nach bekanntem Verfahren durch Acylierung der entsprechenden Alkohole mit Essigsäureanhydrid ⁷⁴⁾. Die anschließende Quaternierung zu Salzen des Typs 28 mit Z-2-I gelang in guten Ausbeuten.



Der erfolgte Umsatz läßt sich dünnschichtchromatographisch und durch Infrarotspektren der Rohprodukte nachweisen. Werden jedoch die Substanzen zur Reinigung aus Wasser oder wädrigem Ethanol umkristallisiert, erfolgt teilweise Zersetzung der Verbindungen. Dabei wird die Estergruppierung hydrolysiert, was am Geruch nach Essigsäure zu erkennen ist. Wird eine konzentrierte wädrige Lösung des Rohproduktes 28b mehrere Minuten erwärmt, dann kristallisiert nach dem Abkühlen ein Salz aus, welches im Infrarotspektrum keine Esterbanden mehr aufweist.

Spektroskopisch und durch Elementaranalyse konnte die Substanz als HL 13-Iodid identifiziert werden.

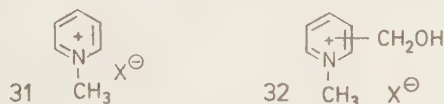


Die leichte Zersetzlichkeit der Verbindungen 28a und 28b in wädriger Lösung verbot eine Testung der Präparate am Tier. Zur Applikation im Tiertest werden die Antidote in Wasser gelöst²⁸⁾, wobei selbst bei Raumtemperatur eine teilweise Hydrolyse nicht auszuschließen ist. Zum einen wäre ein auf diese Weise gewonnenes Testergebnis nicht eindeutig interpretierbar, zum anderen wäre solch eine instabile Verbindung für die Praxis völlig indiskutabel.

2.3. Alkoholische Gruppen

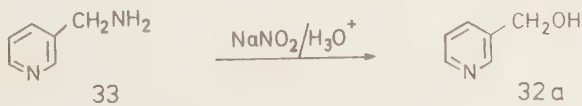
Da die Umsetzungsprodukte aus der Zwischenverbindung Z-2-I und Pyridinderivaten mit "acetylcholinähnlichem Strukturelement, 28a und 28b, sich in wäßriger Lösung als zu instabil erwiesen und in die Pyridiniumalkohole und Essigsäure gespalten wurden, sollte überprüft werden, ob nicht die Hydroxygruppe die Rolle der Acetoxygruppe in Salzen der Struktur 28 übernehmen kann.

Das 1-Methylpyridiniumsalz 31 alleine ist schon in der Lage, die AChE zu hemmen. Eine größere Hemmwirkung auf das Enzym besitzen jedoch die Hydroxymethyl-1-methylpyridiniumsalze 32 ⁷⁵⁾.

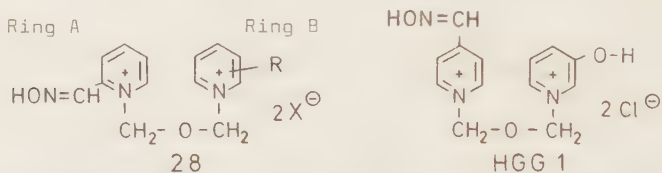


Dieser Effekt der erhöhten Hemmwirkung von 32 gegenüber 31 könnte auf einer besseren Anpassung an das Enzym durch Ausbildung einer Wasserstoffbrücke beruhen ⁷⁶⁾. Mit Substituenten, wie in 32 enthalten, kann deshalb überprüft werden, ob eine Wirkungssteigerung von Somanantidotenden der Struktur 28 zu erreichen ist, wenn polare Substituenten im Pyridiniumring B enthalten sind.

Die entsprechenden Ausgangsverbindungen waren käuflich bis auf 3-Hydroxymethylpyridin 32a, welches aus 3-Aminomethylpyridin 33 und Natriumnitrit in saurer Lösung über das Diazoniumsalz gewonnen werden kann ⁷⁷⁾.



Durch Quaternierung der Pyridylcarbinole mit Z-2-I bzw. mit Z-4-Cl wurden folgende Präparate dargestellt und getestet.



Code	Stellung des Substituenten	R	X	ED ₅₀	LD ₅₀
HS 14	-	H	Cl	15,70	49,6
HL 12	3	OH	Cl	14,50	99,6
HGG 1	3	OH	Cl	-	88,4
HL 13	2	CH ₂ OH	Cl	11,0	25,1
HGG 3	3	CH ₂ OH	I	5,31	38,8
HGG 4	4	CH ₂ OH	I	-	48,7
HGG 5	4	CH ₂ CH ₂ OH	I	3,85	79,2

Tabelle 2: ED₅₀-Werte gegen Soman und LD₅₀-Werte von Verbindungen der Struktur 28 mit hydrophilen Substituenten in Ring B. HS 14²⁹⁾, HL 12 und HL 13^{72b)} sind Vergleichssubstanzen aus dem Arbeitskreis.

Durch die Ergebnisse aus Tabelle 2 wird die Annahme bestätigt, daß die Einführung von Hydroxymethylgruppen in den Pyridiniumring B zu einer Wirkungssteigerung der Präparate als Somanantidote führen kann. Die in Ring B unsubstituierte Verbindung HS 14 besitzt eine geringere Schutzwirkung bei Somanintoxikation als Substanzen mit einer Hydroxymethylgruppe in 2- oder 3-Stellung im Pyridiniumring B.

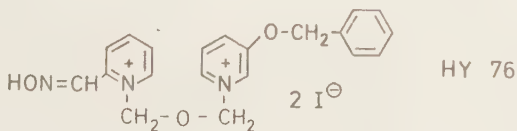
Auch diese Tabelle zeigt, daß die Wirksamkeit der Substanzen der Struktur 28 von der Stellung des Substituenten in Ring B abhängt, wie der Vergleich der drei isomeren Hydroxymethyl-derivate beweist. Die Wirksamkeit der 2-substituierten Verbindung HL 12 wird durch das in 3-Stellung substituierte Präparat

HGG 3 übertroffen, während das Isomere mit der Hydroxymethylgruppe in 4-Stellung völlig unwirksam ist. Wird dagegen der Substituent in 4-Stellung um eine Methylengruppe zum Hydroxyethylderivat HGG 5 verlängert, dann resultiert das wirksamste Präparat dieser Reihe.

Das zum Vergleich zu HL 12 hergestellte HGG 1 mit der Carbaldoximgruppe in 4-Stellung des Pyridiniumrings A ist gegen Soman, wie erwartet, nicht wirksam. Dies kann auf dem zu langsamen Zerfall des phosphonylierten diquartären Pyridinium-4-carbaldoxims beruhen (vergl. S.21).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei Einführung von alkoholischen Gruppen in den Pyridiniumring B von 28 zwar in manchen Fällen der ED₅₀-Wert bei Somanintoxikation etwas gesenkt werden kann, die Wirkung der Verbindungen jedoch so gering ist, daß die Präparate wegen des zu niederen therapeutischen Indexes für eine therapeutische Anwendung in der Praxis nicht geeignet sind.

Die Möglichkeit der Anpassung des Antidotmoleküls 28 über eine hydrophile Alkoholgruppierung an das Enzym oder an cholinerge Rezeptoren führt also zu keiner wesentlichen Wirkungssteigerung. Bedeutend größeren Einfluß auf die Wirksamkeit von diquartären Pyridiniumsalzen der Struktur 28 haben lipophile Reste am Pyridiniumring B. Dies wurde von HOOSE ermittelt, der Ether von 3-Hydroxypyridin mit Z-2-I zu Dipyridiniumsalzen des Typs 28 umsetzte⁷⁸⁾. Je größer der lipophile Rest im Molekül, desto niedriger lag der ED₅₀-Wert der Substanzen. So wurde für den Benzylether HY 76 ein ED₅₀ von $2,64 \cdot 10^{-5}$ Mol/kg ermittelt.

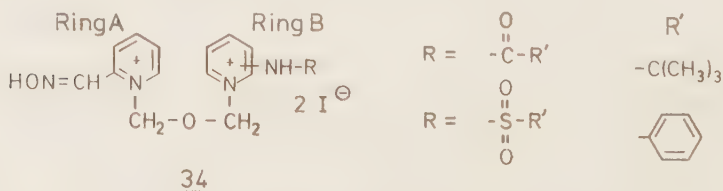


Der günstige Einfluß von lipophilen Resten im Molekül auf die Wirksamkeit als Somanantidot sollte bei der Darstellung weiterer Verbindungen der Struktur 28 berücksichtigt werden.

2.4. Säureamidgruppen

Nach der Vorstellung soll das Antidot der Struktur 28 die durch Soman gehemmte AChE nur dann ausreichend entgiften können, wenn es an der Wirkstelle, dem Enzym, besonders gut angepaßt ist. Die Anheftung an die Esterase, so die Hypothese, wird auch über den Pyridiniumring B beeinflußt. Beruht der Wirkmechanismus der Dipyridiniumsalze der Struktur 28 auf einem Schutz der cholinergen Rezeptoren vor dem überschüssigen Acetylcholin, dann sollte das Antidot zu den Rezeptoren eine hohe Affinität besitzen.

Besonders gut angepaßt an Enzym und cholinerge Rezeptoren ist ihr natürliches Substrat Acetylcholin. Quartäre Pyridinderivate mit acetylcholinanalogem Strukturelement über eine N,O-Acetalbrücke mit einem Pyridin-2-carbaldoxim verbunden, erwiesen sich jedoch in wäßriger Lösung als zu instabil (vergl. Kap. 2.2). Es lag daher nahe, anstelle der leicht hydrolysierbaren quartären Pyridylester wie 28a die schwerer verseifbaren Amide 34 darzustellen und zu testen.

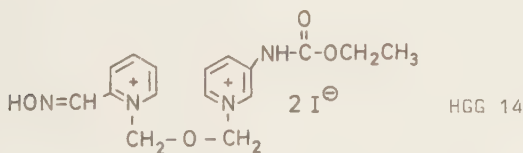


Dabei sollte der Rest R' in 34 eine lipophile Gruppe sein wie z.B. ein tert. Butylrest oder ein Phenylrest, da, wie erwähnt (vergl S.27), ein lipophiler Rest in Pyridiniumring B einen günstigen Einfluß auf die Wirksamkeit der Somanantidote ausübt. Die zum Vergleich benötigte nichtacylierte Verbindung mit der Aminogruppe in 3-Stellung im zweiten Ring, HP 22, war im Arbeitskreis schon dargestellt worden ⁷⁹⁾ und besitzt einen ED₅₀-Wert von $2,13 \cdot 10^{-5}$ Mol/kg gegen Soman. Durch Substitution der Aminogruppe mit lipophilen Resten zu 34 sollten

wirksamere Substanzen resultieren. Nur beim 3-substituierten Derivat gleicht der Abstand zwischen der Carbonsäureamidfunktion und dem quartären Pyridinstickstoff dem Abstand der Estergruppe und der Ammoniumfunktion im Acetylcholinmolekül 2. Wenn also zu Anpassung von 34 an die AChE oder die Rezeptoren über Ring B ein acetylcholinähnliches Strukturelement nötig ist, sollten die in 3-Stellung substituierten Derivate besser wirken als in 2- und 4-Stellung substituierte Isomere, welche zum Vergleich dargestellt werden sollten.

In die Untersuchung mit einbezogen wurde auch ein N-Pyridylsulfonamid und N-Pyridyl-N'-phenyl-harnstoffe. In der Reihe der Harnstoffe war das unsubstituierte Derivat schon dargestellt worden ⁸⁰⁾, und auch dieses Präparat besitzt eine Schutzwirkung bei Somanintoxikation. Durch Einführung eines lipophilen Restes wie des Phenylrestes könnte die Wirksamkeit dieser Verbindungsklasse noch gesteigert werden.

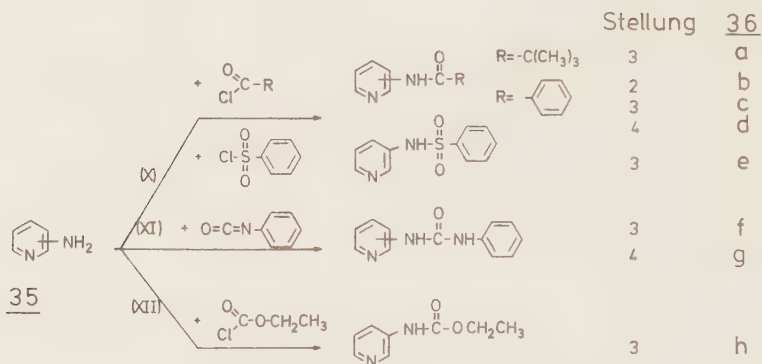
Die Strukturelemente von 34 sind auch in dem Urethan HGG 14 enthalten.



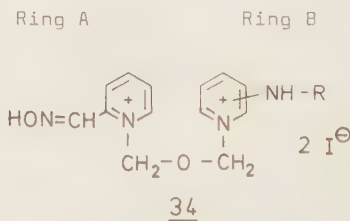
Auch HGG 14 enthält das für gute Enzym- oder Rezeptoranpassung postulierte Strukturelement $\overset{+}{N}-C-C-NH-CO-R'$, wobei R' in diesem Fall für einen Ethoxyrest steht.

Die Synthese der zur Darstellung von Antidoten der Struktur 34 benötigten Ausgangsverbindungen erfolgte nach bekannten Methoden. Die Pyridylamide 36a-e werden in guten Ausbeuten durch Umsetzung der isomeren Pyridylamine 35 mit dem entsprechenden Carbon- bzw. Sulfonsäurechlorid in Pyridin als Solvens gewonnen (Reaktion X). Zu den substituierten Harnstoffen 36f,g gelangt man durch Reaktion der Aminopyridine mit Phenylisocyanat in einem inerten Lösungsmittel wie Benzol (Reaktion XI) ⁸¹⁾. Das N-3-pyridyl-ethylurethan läßt sich durch Aminolyse des Chlor-

ameisensäureethylesters mit 3-Aminopyridin darstellen ⁸²⁾
(Reaktion XII).



Die diquartären Salze des Typs 34, die durch Umsetzung der substituierten Aminopyridine 36a-h mit Z-2-I in Aceton oder Acetonitril als Lösungsmittel dargestellt wurden, sind mit ihren pharmakologischen Testergebnissen in Tabelle 3 zusammengestellt.



Code	Stellung	R	ED ₅₀	LD ₅₀
HP 22	3	H	2,13	
HP 23	4	H	-	
HGG 11	3	-CO-C(CH ₃) ₃	1,19	28,6
HGG 84	2	-CO-C ₆ H ₅	6,70	70
HGG 10	3	-CO-C ₆ H ₅	1,68	44,5
HGG 13	4	-CO-C ₆ H ₅	4,05	32,4
HGG 17	3	-SO ₂ -C ₆ H ₅	-	77,1
HH 8	3	-CO-NH ₂	2,99	26,3
HGG 88	3	-CO-NHC ₆ H ₅	4,70	45,0
HGG 87	4	-CO-NHC ₆ H ₅	2,30	17,0
HGG 14	3	-CO-OCH ₂ CH ₃	5,13	29,4

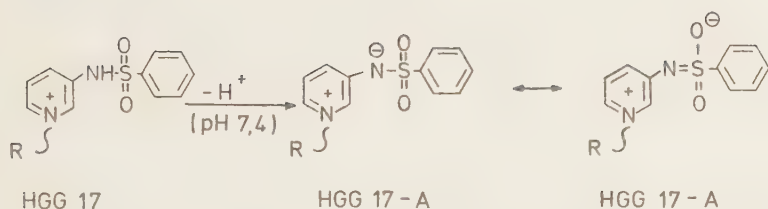
Tabelle 3: Substanzen der allgemeinen Struktur 34 mit acylierten Aminen in Pyridiniumring B. HP 22, HP 23 ⁷⁹⁾ und HH 8 ⁸⁰⁾ sind Vergleichssubstanzen aus dem Arbeitskreis.

Aus der Tabelle 3 läßt sich folgendes entnehmen:

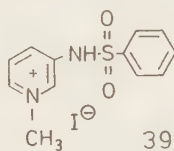
In der Reihe der isomeren Pyridylamide führt die Acylierung der Aminogruppe in 3-Stellung im Pyridiniumring B durch den Pivaloylrest oder den Benzoylrest zu einer Wirkungssteigerung (HGG 10 und HGG 11 im Vergleich zu HP 22). Dies gilt auch für die in 4-Stellung substituierte Verbindung (HGG 13 im Vergleich zu HP 23).

Von den isomeren Pyridylamiden ist das 3-substituierte Produkt das Wirksamste bei Somanintoxikation. Bei den Pyridylharnstoffen ist das 4-Isomere wirksamer als die in 3-Stellung substituierte Verbindung. Auch das Dipyridiniumsalz mit der Urethangruppierung in Ring B zeigt nur geringe Wirksamkeit. Dies könnte darauf hindeuten, daß die optimale Struktur des Substituenten in Pyridiniumring B nicht analog dem Acetylcholin sein muß.

Es kann jedoch auch ein Hinweis sein, daß die diquartären Pyridiniumsalze der Struktur 34 nicht an der Esterase wirken,



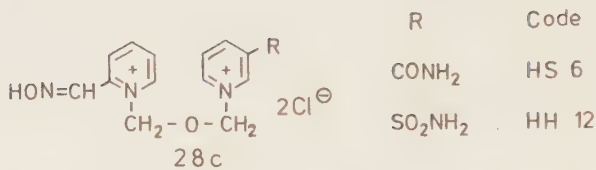
Um diese Vermutung zu überprüfen, wurde das Sulfonamid 39 als Modells substanz dargestellt und ihr pK_s-Wert durch potentiometrische Titration mit Kalilauge nach der Methode von ALBERT und SERJEANT ⁸⁴⁾ bestimmt.



Der ermittelte pK_s-Wert von 4,2 für 39 bestätigt den aciden Charakter des NH-Wasserstoffatoms der Sulfonamidgruppe. HGG 17 dürfte aufgrund des höheren Elektronenzugs durch das Sauerstoffatom der Acetalbrücke noch etwas acider sein und demnach bei physiologischem pH-Wert praktisch ausschließlich als Anion vorliegen (HGG 17-A).

Die Wirkungslosigkeit der Verbindung kann dann damit erklärt werden, daß diese deprotonierte Form HGG 17-A des Moleküls keine Affinität zur AChE oder zu den ACh-Rezeptoren besitzt.

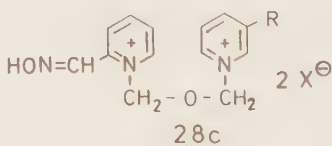
Das gleiche Problem der Wirkungslosigkeit einer Verbindung mit dem Strukturelement eines Sulfonamids im Pyridiniumring B von einem Salz der Struktur 28 war im Arbeitskreis schon einmal aufgetaucht. In Analogie zu dem als wirksam erkannten Somanantidot HS 6 wurde damals HH 12 dargestellt ⁸⁰⁾ und gegenüber einer P-Estervergiftung geprüft.



HH 12 besitzt keinerlei Schutzwirkung bei einer Somanintoxikation. Die Ursache der Wirkungslosigkeit von HH 12 im Vergleich zum wirksamen Präparat HS 6 konnte damals nicht befriedigend erklärt werden ⁸⁰⁾.

In eigenen Untersuchungen sollte deshalb ermittelt werden, ob der Grund der Wirkungslosigkeit dieser Substanz mit der Acidität der Sulfonamidwasserstoffatome zusammenhängt. Dazu wurden Vergleichssubstanzen dargestellt, bei denen die Wasserstoffatome der Sulfonamidgruppe sukzessiv durch Alkyl- oder Arylreste ersetzt wurden.

Durch Umsetzung von Z-2-I mit 3-Pyridyl-sulfanilid und 3-Pyridyl-N-methyl-sulfanilid in Aceton als Solvens konnten HGG 18 und HGG 19 gewonnen werden. Ihre pharmakologischen Testergebnisse gegen Soman sind in Tabelle 4 zusammengestellt.



Code	R	X	ED ₅₀
HH 12	-SO ₂ NH ₂	Cl	-
HGG 18	-SO ₂ NH-C ₆ H ₅	I	-
HGG 19	-SO ₂ N-C(CH ₃)-C ₆ H ₅	I	1,86

Tabelle 4: ED₅₀-Werte von Dipyridiniumsalzen der Struktur 28c mit Sulfonamidgruppe in Ring B. HH 12 Vergleichssubstanz ⁸⁰⁾.

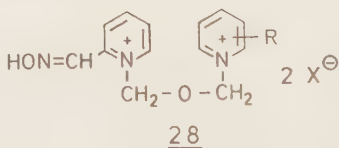
Tabelle 4 zeigt, daß die beiden Verbindungen, welche Wasserstoffatome am Sulfonamidstickstoff tragen, keine Wirksamkeit bei einer Somanintoxikation aufweisen. Das einzige Präparat in dieser Reihe, für das ein ED_{50} -Wert einstellbar ist, ist HGG 19 mit dem Strukturelement des N-disubstituierten Sulfonamids.

Dies bedeutet, daß Verbindungen der allgemeinen Struktur 28c mit einer Sulfonamidgruppe als Substituent in 3-Stellung am Pyridiniumring B prinzipiell gegen Soman wirksam sind, wenn sie nicht in deprotonierter Form vorliegen können.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß mit Substanzen der allgemeinen Struktur 28 mit Ketoximgruppen, Hydroxymethylresten oder acetylcholinanalogen Strukturmerkmalen in Pyridiniumring B eine gewisse Schutzwirkung bei Somanintoxikation aufweisen. Im ED_{50} -Wert sind einige dieser Präparate den klassischen Antidot HS 3 und HS 6 sogar überlegen (vergl. Tab. 1-4). Letztlich resultierte aus dieser Stoffreihe jedoch kein zur praktischen Anwendung geeignetes Gegenmittel, das den gestellten Anforderungen genügt. Außer einem niederen ED_{50} -Wert, der unbedingt erforderlich ist, damit die zur Therapie nötige Substanzmenge auch in den zur Anwendung vorgesehenen Ampullen untergebracht werden kann, sollte das Präparat auch eine hohe Verträglichkeit aufweisen, d.h. einen großen LD_{50} -Wert besitzen. Angestrebt war ein therapeutischer Index von wenigstens 80, den aber keine der bisher dargestellten Substanzen erreicht.

2.5. Carbonsäureester

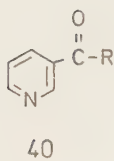
Nach den Vorstellungen, daß ein gut wirksames Somanantidot eine hohe Affinität zum Ort der Phosphonylierung, der AChE, aufweisen muß, wurden nun weitere Substituenten im Pyridiniumring B untersucht, um den für Antidotwirkung bei Somanintoxikation optimalen Substituenten R in Dipyridiniumsalzen der Struktur 28 zu ermitteln.



Über diesen zweiten Pyridiniumring soll die Anpassung des Moleküls an das Enzym bewirkt werden. Der zweite Pyridiniumring mit dem Substituenten R könnte auch eine wesentliche Bedeutung für den Transport des Moleküls der Struktur 28 zum Wirkort besitzen.

In den Kapiteln 2.2. und 2.4. wurden für den Molekülteil B Pyridinderivate eingesetzt, welche in ihrer Struktur dem natürlichen Substrat des Enzyms, dem Acetylcholin 2, nachgebildet waren. Die Ergebnisse aus Kapitel 2.4. haben gezeigt, daß solche Stoffe bei einer Somanvergiftung einen gewissen Schutzeffekt aufweisen. Doch liegen die ED₅₀-Werte der dargestellten Verbindungen zu hoch, als daß diese Präparate für die praktische Anwendung in Betracht gezogen werden können.

In der Literatur ist die Hemmwirkung auf die AChE von Pyridinderivaten der allgemeinen Struktur 40 beschrieben⁸⁵⁻⁸⁷).



<u>30</u>	R	pI ₅₀
a)	-OH	0,5
b)	-NH ₂	1,3
c)	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	2,3
d)	-CH ₃	2,7
e)	-OCH ₂ CH ₃	3,1

Tabelle 5: Hemmwirkung von Substanzen der Struktur 40 auf die AChE ⁸⁵⁾.

Die Stärke der Hemmwirkung - angegeben ist der pI₅₀, das ist der negative Logarithmus der Konzentration an Hemmstoff, bei der das Enzym zur Hälfte inhibiert ist - ist abhängig vom Substituenten R, wobei in dieser Reihe der Nikotinsäureethylester 40e der stärkste Inhibitor ist. Quaternierung des Pyridinstickstoffatoms verstärkt die Hemmwirkung ⁸⁵⁾. Die inhibitorische Wirkung wird auch durch Einführung von zwei Ethylresten in die Carboxamidgruppe von 40b zum Coramin 40c erhöht. Coramin benötigt zur 50 prozentigen Hemmung der AChE nur ein Zehntel der molaren Konzentration des Nikotinamids 40b ⁸⁵⁾.

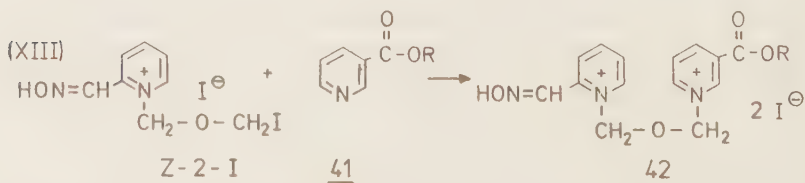
Übertragen auf das Antidot bedeutet dies, daß für die Anpassung an das Enzym über den Pyridiniumring B nicht nur die Art der funktionellen Gruppe am Ring, sondern auch ihre Substitution wichtig sein kann. Dies wird auch belegt mit Testergebnissen von Verbindungen der Struktur 28, welche als Molekülteil B ein quartäres Nikotinamid oder quartäre N-substituierte Nikotinamide besitzen ^{29,78)}. Das Grundpräparat dieser Reihe, HS 6, ursprünglich dargestellt mit dem Ziel, durch Einführung des Nikotinamids als zweiten Pyridinring einen besonders gut verträglichen Reaktivator phosphorylierter AChE zu synthetisieren ²⁹⁾, erwies sich bei der Testung als bis dahin einzige Substanz mit einem Schutzeffekt bei einer Somanvergiftung ²⁸⁾. Ihre Wirksamkeit läßt sich mit Hilfe der

geschilderten Vorstellungen erklären (vergl. Kapitel 1).

Die Schutzwirkung von HS 6 wird noch gesteigert, wenn anstelle von Nikotinamid N-Alkyl- oder N-Arylsubstituierte Pyridin-3-carboxamide mit dem Pyridin-2-carbaldoxim über eine dreigliedrige N,O-Acetalbrücke zu 38 verbunden werden wie z.B. HY 37 und HY 44⁷⁸⁾ (vergl. S. 32). Einführung der lipophilen Reste in die Carboxamidgruppe führt zu höherer Affinität zum Enzym, daraus resultiert eine höhere Wirksamkeit der Dipyridiniumsalze.

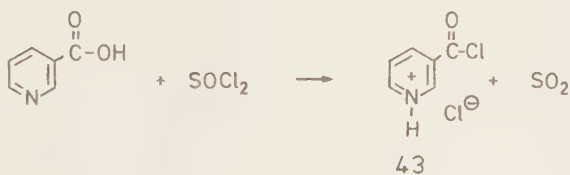
Deshalb wurde erwartet, daß ebenfalls eine Wirkungssteigerung zu erzielen ist, wenn anstelle der Nikotinamide die Ester der Nikotinsäure oder 3-substituierte Pyridylketone für den Molekülteil B eingesetzt würden. Beide Pyridinbasen 40e und 40d haben selbst schon eine höhere Affinität zum Enzym als Nikotinamid 40b⁸⁵⁻⁸⁷⁾. Durch Variation der Substituenten an diesen funktionellen Gruppen könnte eine optimal angepaßte Struktur für 28c ermittelt werden.

Zunächst sollten die Nikotinsäureester 42 untersucht werden. Ihre Pyridinbase besitzt unter den Pyridinderivaten der Struktur 40 die größte Affinität zum Enzym. Um den Einfluß des lipophilen Restes auf die Antidotwirkung zu prüfen, sollten Nikotinsäureester von Alkoholen verschiedener Kettenlänge dargestellt werden. Die Umsetzung der Nikotinsäureester 41 mit dem reaktiven Iodacetal Z-2-I führt zu diquartären Salzen der Struktur 42.

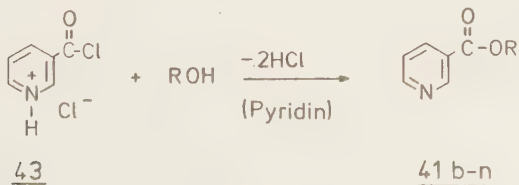


Der lipophile Rest R im Molekül der Struktur 42 beeinflusst einerseits die Affinität von 42 zum Enzym, andererseits auch die Toxizität der Verbindung.

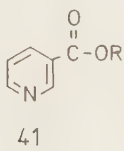
Die Darstellung der überwiegend literaturbekannten Ausgangsverbindungen gelang nach bekannten Verfahren. Der Nikotinsäure-methylester 41a wurde aus Nikotinsäure und Methanol unter Säurekatalyse erhalten. Die Ausbeuten bei dieser Methode sinken, wenn verzweigte Alkohole verestert werden ⁸⁸⁾. Deshalb wurde das reaktivere Säurechlorid eingesetzt. Zur Darstellung des Nikotinsäurechlorids 43 wird Nikotinsäure in überschüssigem Thionylchlorid kurze Zeit am Rückfluß erhitzt.



Das nach Abziehen des überschüssigen Thionylchlorids erhaltene kristalline Nikotinsäurechlorid-hydrochlorid 43 wird in Pyridin gelöst und mit dem entsprechenden Alkohol versetzt.



Auf diese Weise wurden folgende Ester der Nikotinsäure dargestellt:



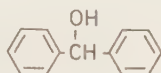
<u>41</u>	R	Ausbeute	Siedepunkte °C/Torr	Siedepunkte/Lit °C/Torr
a	methyl	68%	97/16	118/25 ⁸⁹⁾
b	ethyl			103-105/5 ⁹⁰⁾
c	propyl	65	57-58/0,1	72-73/0,2 ⁹¹⁾
d	iso-propyl	79	103/16	131/27 ⁹²⁾
e	butyl	55	70-72/0,1	75-76/0,15 ⁹¹⁾
f	tert.butyl	41	80-81/2	108/8 ⁹²⁾
g	pinakolyl	40	93-94/15	-
h	cyclohexyl	58	110-112/0,1	144,5/4 ⁹³⁾
i	benzyl	69	139-141/0,4	180-182/2 ⁹⁴⁾
j	phenyl	45	134-135/0,4	185/18 ⁹⁵⁾
k	o-tolyl	42	111-112/0,1	150/0,2 ⁹⁶⁾
l	m-tolyl	61	114-115/0,1	Schmp. 45-46 ⁹⁶⁾
m	2-naphtyl	50	Schmp. 158°C	Schmp. 160°C ⁹⁵⁾
n	diphenyl-methyl	34	Schmp. 106-108°C	Schmp. 106°C ⁹⁴⁾

Tabelle 6: Dargestellte und zur Quaternierung mit Z-2-I eingesetzte Nikotinsäureester 41 (41b wurde käuflich erworben)

Zur Darstellung der Dipyridiniumsalze 42 wurde Z-2-I mit der äquimolaren Menge an Nikotinsäureester 41 in Aceton versetzt. Die in hohen Ausbeuten angefallenen diquartären Salze wurden isoliert und aus Wasser umkristallisiert. Beim Umkristallisieren der Reaktionsprodukte aus Z-2-I und den Nikotinsäuretolylestern 41k und 41l und dem Diphenyl-methylester 41n fand dabei allerdings eine partielle Hydrolyse der Estergruppierung statt. Dies war bei den Tolyestern erkennbar am intensiven Geruch nach Kresol und an den Dünnschichtchromatogrammen, welche das Vorliegen von mehreren Produkten aufzeigten.

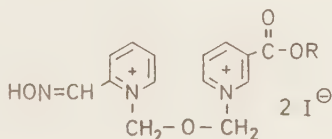
Bei der Reinigung des Reaktionsproduktes aus Z-2-I und Niko-

tinsäure-diphenylmethylester 41n fällt beim Abkühlen nach dem Umkristallisieren aus Wasser ein farbloser Feststoff aus. Dieser konnte als das in Wasser schwerlösliche Diphenylmethanol identifiziert werden.



Diphenylmethanol

Wegen der Instabilität dieser drei Präparate wurde auf ihre pharmakologische Testung verzichtet. Die Testergebnisse der übrigen Substanzen der Struktur 42 sind in Tabelle 7 zusammengestellt.



42

Code	R	ED ₅₀	TI	LD ₅₀
HGG 2	-CH ₃	0,89	52	46,3
HGG 15	-CH ₂ CH ₃	1,34	41	55,0
HGG 31	-(CH ₂) ₂ CH ₃	0,28	210	58,8
HGG 16	-CH(CH ₃) ₂	1,43	28	40,8
HGG 34	-(CH ₂) ₃ CH ₃	0,25	373	93,4
HGG 22	-C(CH ₃) ₃	0,16	362	57,9
HGG 26	-CH-C(CH ₃) ₃ CH ₃	0,65	60	39,0
HGG 25		0,31	172	53,5
HGG 23	-CH ₂ -	1,21	140	169,0
HGG 24		-	-	54,8
HGG 35		-	-	51,4

Legende zu Tabelle 7: Testergebnisse von Dipyridiniumsalzen der Struktur 42 bei Somanintoxikation.

Die Testergebnisse aus Tabelle 7 bestätigen die Annahme, unter der diese Substanzen des Typs 42 dargestellt wurden. Mit der Einführung der Carbonsäureesterfunktion in den Pyridiniumring B sollte die Affinität der Antidote der allgemeinen Struktur 28 zur AChE erhöht werden und damit ihre Wirksamkeit als Somanantidote verstärkt werden. In den Substanzen der Struktur 42 mit der Carbonsäureestergruppe als Substituent in Ring B wurden erstmals so hochwirksame Somanantidote erhalten, daß ihre Anwendung in der Praxis in Betracht gezogen werden konnte.

Vergleicht man das zu Beginn der Arbeit schon bekannte HS 6²⁸⁾ mit diesen Präparaten, so kann festgehalten werden, daß die effektivsten Verbindungen aus Tabelle 7 ED₅₀-Werte besitzen, welche bis zu einem Faktor von 20 kleiner als der von HS 6 sind. Dies bedeutet, die Verbindungen bewirken den gleichen Effekt, nämlich ein Überleben einer LD₉₅ von Soman durch 50 Prozent der Tiere eines Kollektivs, mit einer 20fach geringeren Dosis als HS 6.

Im Einzelnen kann aus Tabelle 7 folgendes entnommen werden: -Wirksam bei Somanintoxikation sind nur die Dipyridiniumsalze der Struktur 42 mit einer Alkylestergruppierung. Für die beiden aromatischen Derivate, den Phenyl- und den 2-Naphtylester, lassen sich keine ED₅₀-Werte einstellen. Da ihre Eigen-toxizität nicht höher liegt als die der anderen Präparate der Reihe, andererseits diquartäre Pyridiniumsalze der Struktur 38 mit einem aromatischen Rest im Pyridiniumring B prinzipiell wirksam sein sollten (vergl. S.32), kann angenommen werden, daß die Wirkungslosigkeit nicht an dem aromatischen Rest an sich liegt. Eine Erklärung für die Unwirksamkeit dieser Verbindungen wurde darin gesehen, daß beim Lösen der Salze teilweise Hydrolyse eintritt, wie dies auch bei den diquartären Salzen mit den Tolylestern als Substituenten beobachtet wurde. Die Antidotwirkung der dabei entstehenden diquartären Pyridiniumverbindung mit der Carboxylgruppe in 3-Stellung in Ring B wäre dann gleich Null.

-Die Wirkung der Substanzen der Struktur 42 als Somanantidote ist abhängig auch von der Struktur des aliphatischen Restes R. Den niedersten ED_{50} -Wert besitzt das Präparat mit dem tert.-Butylrest, HGG 22. Der Stoff mit dem höchsten therapeutischen Index ist HGG 34 mit dem n-Butylrest. Für gute Wirksamkeit ist also eine gewisse Kettenlänge bzw. Raumerfüllung des lipophilen Restes an der funktionellen Gruppe im Pyridiniumring B notwendig. Optimal scheint der tert.-Butylrest zu sein.

-In ihrer Eigentoxizität unterscheiden sich die Antidote wesentlich voneinander. In der homologen Reihe ist eine gleichmäßige Abnahme der Giftigkeit von den niederen zu den höheren Alkylresten zu beobachten (HGG 2, HGG 15, HGG 31 und HGG 34). Präparate mit verzweigten Resten sind toxischer als ihre unverzweigten Isomere. Die verträglichste Substanz ist HGG 23 mit dem Benzylester in der 3-Stellung von Ring B. Da aber nicht bekannt ist, worauf die Giftigkeit von diesen Dipyridiniumsalzen beruht, sollte auf eine Deutung von Zusammenhängen zwischen Struktur und Eigentoxizität verzichtet werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß mit Dipyridiniumsalzen der allgemeinen Struktur 42 erstmals Antidote für die Intoxikation durch Soman dargestellt wurden, die für eine therapeutische Anwendung in der Praxis in Frage kommen. Es sind dabei ED_{50} -Werte erzielt worden, die es ermöglichen, eine therapeutische Dosis des Antidots in einer 1-2 ml Ampulle unterzubringen.

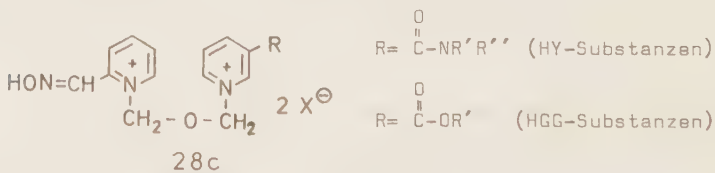
Wird als grober Anhaltspunkt für die nötige Mindestmenge bei einer Humantherapie die 2-fache ED_{50} des Antidots eingesetzt und mit 70 (durchschnittliches Körpergewicht in kg eines Erwachsenen) multipliziert, dann ergibt sich für HS 6 ($ED_{50} = 3,2 \cdot 10^{-5} \text{ Mol/kg}$, Molekulargewicht 359) ein Wert von 1,6 g. Für HGG 22 ($ED_{50} = 0,16 \cdot 10^{-5} \text{ Mol/kg}$, Molekulargewicht 599) ergibt sich eine Menge von nur 135 mg.

Auch die Forderung nach einem TI eines Somanantidots von mindestens 80 ist von mehreren Substanzen aus Tabelle 7 weit übertroffen worden.

2.6. 2-Aldoximgruppe und Carbonsäureester im selben Ring.

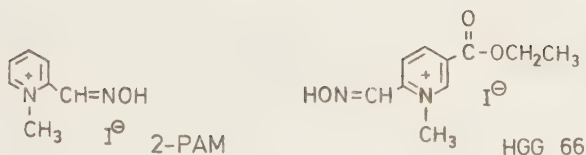
Als wirksame Verbindungen gegen eine Vergiftung durch den Phosphonsäureester Soman haben sich diquartäre Pyridiniumsalze herauskristallisiert, die an einem Pyridiniumring eine 2-Carbaldoximgruppe tragen. Dieser Ring ist über eine N,O-Acetalbrücke verbunden mit einem zweiten Pyridinring, der in 3-Stellung durch ein Carbonsäureamid ⁷⁸⁾ oder einen Carbonsäureester substituiert ist (vergl. Tab.7, S.41).

Das tertiäre Amin, die Pyridinbase, substituiert mit diesen funktionellen Gruppen, besitzt eine hohe Affinität zur AChE. Es konnte also erwartet werden, daß diese Strukturelemente auch in Verbindungen des Typs 28c eine Affinität des Moleküls zum Enzym bewirken.



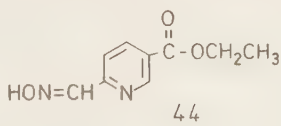
Da für HS 6 auch eine Bindung an cholinerge Rezeptoren in Ganglien ⁶²⁾ und an der Muskelendplatte ⁶³⁾ nachgewiesen wurde, konnte angenommen werden, daß Verbindungen der allgemeinen Struktur 28c mit $R = -COOR'$ ebenfalls Wechselwirkungen mit den Rezeptoren eingehen können.

Ziel war es nun zu überprüfen, ob auch monoquartäre Pyridiniumsalze, welche die als erforderlich angesehenen Strukturelemente besitzen, bei Somanintoxikation wirken. 2-PAM ist bei einer Somanintoxikation in vivo wirkungslos ²⁸⁾. Deshalb wurde HGG 66 mit einer Carbonsäureestergruppe in 5-Stellung des Pyridiniumrings konzipiert.



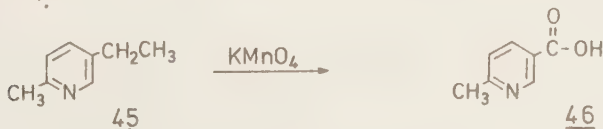
HGG 66 wäre in der Lage mit dem Carbaldoxim als funktioneller Teil den Phosphonylrest vom Enzym abzulösen. Die Carbonsäureestergruppe in 5-Stellung verleiht dem Molekül eine höhere Affinität zur AChE. Die beiden wichtigen Strukturelemente wären dann in einem Ring vereint, woraus eventuell ein wirksames monoquartäres 2-PAM-Analoges resultieren könnte.

Die Darstellung des monoquartären Salzes HGG 66 erfordert die Synthese der disubstituierten Pyridinbase 44.

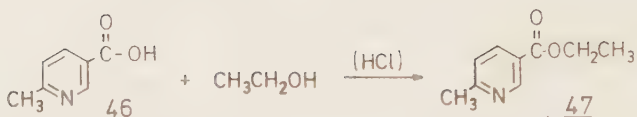


Diese Verbindung ist zwar literaturbekannt ⁹⁷⁾, jedoch nur über mehrere Synthesestufen darzustellen.

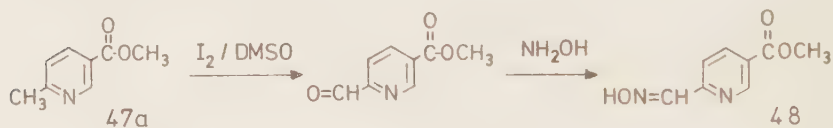
Als Ausgangsprodukt wurde das 2-Methyl-5-ethylpyridin 45 verwendet, das mit Kaliumpermanganat unter den gewählten Reaktionsbedingungen selektiv zur 6-Methylnikotinsäure 46 oxidiert wird ⁹⁸⁾.



Zur Isolierung und Reinigung der Säure 46 wurde ihr in Wasser schwerlösliches Kupfersalz hergestellt. Die freie Säure läßt sich durch Fällern der Kupferionen als Kupfersulfid mit Schwefelwasserstoff wiedergewinnen. Durch Erhitzen der Säure 46 in Ethanol unter Einwirkung von trockenem Chlorwasserstoff fiel der Ester 47 in 86 prozentiger Ausbeute an.

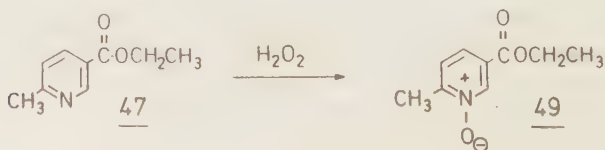


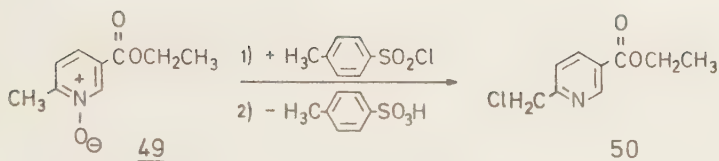
Substituierte Pyridin-2-carbaldehyde oder ihre Oxime sind aus den entsprechenden substituierten 2-Pikolinen auf mehrere Arten zugänglich (97,99-103). So kann beispielsweise der 6-Hydroximinomethyl-nikotinsäuremethylester 48 aus dem 6-Methyl-nikotinsäureester 47a durch Reaktion mit Iod in Dimethylsulfoxid und anschließender Umsetzung mit Hydroxylamin synthetisiert werden (101).



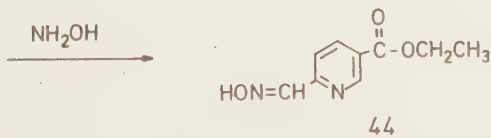
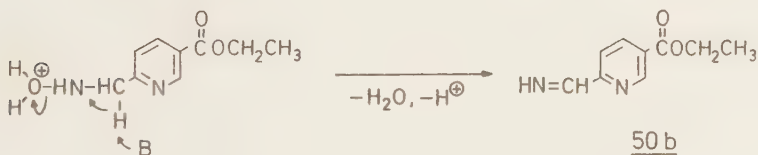
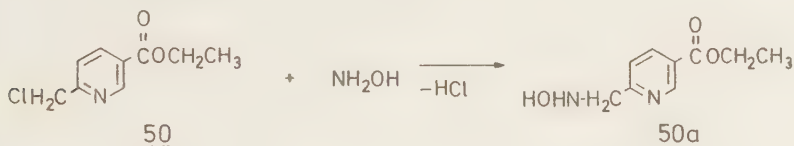
In eigenen Versuchen gelang es jedoch nicht trotz genauer Einhaltung der Literaturvorschrift, den Ethylester 44 auf diese Weise darzustellen. Aus der bei der Reaktion anfallenden schwarzen Masse konnte nur das Ausgangsprodukt zu etwa 30 Prozent wiedergefunden werden. Eine erfolgte Umsetzung zum gewünschten Carbaldehyd bzw. Carbaldoxim 44 ließ sich nicht nachweisen.

Als weiterer möglicher Syntheseweg bot sich die Umsetzung des Pikolins 47 über das N-Oxid 49 zum Chlormethylpyridin 50 an, welches mit überschüssigem Hydroxylamin zum Carbaldoxim 44 reagiert. Das Chlormethylpyridin 50 entsteht bei der Behandlung des Pyridin-N-oxids 49 mit p-Toluolsulfochlorid in der Wärme (104).



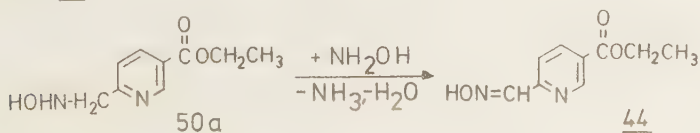


Für die Reaktion des 2-Chlormethylpyridins 50 mit Hydroxylamin zum Carbaldoxim 44 wird in der Literatur folgender Mechanismus vorgeschlagen ⁹⁷⁾:



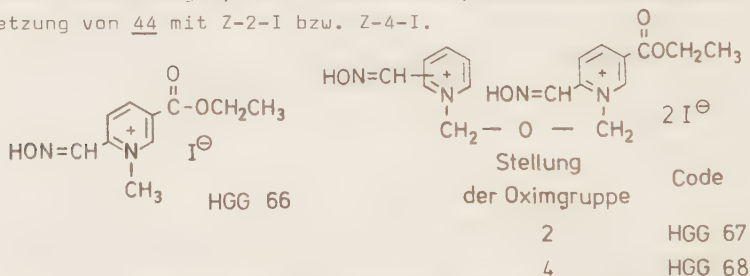
Die nukleophile Substitution des Chlormethylpyridins 50 ergibt das Alkylhydroxylamin 50a. Protonierung der Hydroxylgruppe von 50a, gefolgt von Eliminierung von Wasser führt zur Schiff'schen Base 50b, die durch überschüssiges Hydroxylamin in das Carbaldoxim umgewandelt wird.

Überschüssiges Hydroxylamin könnte jedoch auch als Oxidationsmittel auf das Alkylhydroxylamin 50a wirken, welches dann direkt zu 44 oxidiert wird ¹⁰⁵⁾.



Die Quaternierung des 6-Hydroximinomethyl-nikotinsäureethylsters 44 führt in einer Ausbeute von 65 Prozent zu HGG 66.

Zum Vergleich wurden auch diquartäre Pyridiniumsalze hergestellt und getestet, welche in einem Pyridiniumring durch eine Carbaldoximgruppe in der 2-Stellung und eine Carbonsäureestergruppe in der 5-Stellung substituiert sind. Die beiden Verbindungen, HGG 67 und HGG 68, erhält man durch Umsetzung von 44 mit Z-2-I bzw. Z-4-I.



Code	ED ₅₀	TI	LD ₅₀
2-PAM	-	-	83,4
HGG 66	8,50	39,5	336,0
HGG 15	1,34	41,0	55,0
HGG 67	1,87	16,5	30,4
HGG 68	5,10	18,0	91,8

Tabelle 8: Pharmakologische Testergebnisse der dargestellten Salze bei Somanintoxikation (2-PAM aus der Literatur²⁸⁾, HGG 15 aus Tabelle 7, S.41)

Das Testergebnis von HGG 66 zeigt, daß auch ein monoquartäres Pyridiniumsalz prinzipiell wirksam ist, sofern die als essentiell angesehenen funktionellen Gruppen im Molekül enthalten sind: eine Carbaldoximgruppe in 2-Stellung am Ring und eine Carbonsäureesterfunktion in 5-Stellung des quartären Salzes. Die Wirksamkeit von HGG 66 gegenüber dem unwirksamen 2-PAM könnte mit einer verbesserten Anpassung des Moleküls an den Wirkort, die AChE oder die ACh-Rezeptoren, erklärt werden.

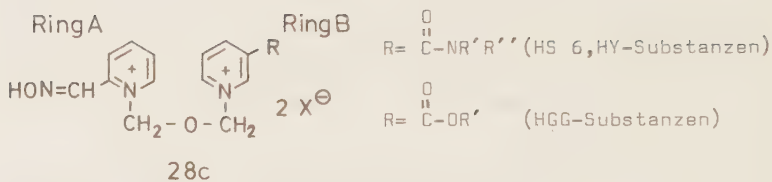
Die Substitution durch den Carbonsäureester führt nicht nur zu einem wirksamen Produkt im Vergleich zu 2-PAM, sondern liefert auch eine wesentlich weniger toxische Verbindung als 2-PAM. Der LD_{50} -Wert von HGG 66 liegt um das vierfache höher als der von 2-PAM. Dies ergibt dann einen therapeutischen Index von etwa 40.

Vergleicht man HGG 66 mit dem entsprechenden diquartären Salz HGG 15, welches die funktionellen Gruppen, Carbaldoxim und Carbonsäureester in verschiedenen Pyridinringen trägt, so fällt auf, daß das Dipyridiniumsalz wesentlich wirksamer ist als das monoquartäre Salz. Da aber HGG 15 eine höhere Eigen-toxizität aufweist als HGG 66, resultiert ein TI, der mit dem TI des monoquartären Salzen praktisch identisch ist.

Die Testergebnisse von HGG 67 und HGG 68 zeigen, daß die beiden Dipyridiniumsalze mit dem in HGG 66 enthaltenen Strukturelement wirksamer sind als die monoquartäre Verbindung. Verglichen aber mit HGG 15 bringt die Einführung einer Carbaldoximgruppe zusätzlich zu dem Substituenten im Pyridiniumring B von Substanzen der Struktur 42 keine Wirkungssteigerung mit sich. HGG 15 ist im ED_{50} -Wert und im therapeutischen Index den beiden untersuchten Präparaten, HGG 67 und HGG 68, überlegen. In diesem Falle scheint der zusätzliche Substituent, die Carbaldoximgruppe im Ring B, die Anpassung an den Wirkort zu erschweren.

Es konnte in diesem Kapitel gezeigt werden, daß nicht ausschließlich diquartäre Pyridiniumsalze bei Somanintoxikation wirksame Gegenmittel sind, sondern daß auch monoquartäre Salze, sofern die wesentlichen Strukturelemente im Molekül enthalten sind, eine Schutzwirkung besitzen.

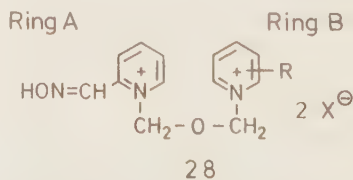
Die Darstellung disubstituierter Pyridiniumverbindungen wie HGG 66 ist jedoch recht aufwendig. Da es sich zudem gezeigt hat, daß mit diquartären Salzen wesentlich niedrigere ED_{50} -Werte einstellbar sind, wurde eine weitere Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen mit monoquartären Salzen unterlassen.



Die Strukturmerkmale in 28c mit der Carbaldoximgruppe in 2-Stellung von Ring A und dem Substituenten in Ring B mit R= Carbonsäureamid und noch besser Carbonsäureester scheinen schon eine optimale Molekülstruktur zu sein. Aus diesem Grunde sollten weitere Variationen an dieser Struktur erfolgen, um den Rest R zu ermitteln, der dieser Substanzklasse optimale Somanantidot-Wirksamkeit verleiht.

2.7. Acylreste in 3-Stellung

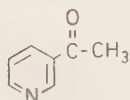
Die im Kapitel 2.5. dargestellten Substanzen haben gezeigt, daß diquartäre Pyridiniumsalze der allgemeinen Struktur 28 hochwirksame Antidote bei Vergiftung durch den Phosphonsäureester Soman sind.



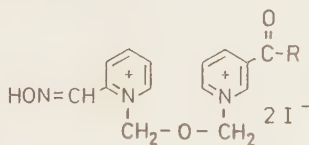
Pyridiniumring A trägt in der 2-Stellung eine Carbaldoximgruppe, Pyridiniumring B ist in der 3-Stellung durch ein Carbonsäurederivat, Carbonsäureamid oder Carbonsäureester, substituiert. Die Wirksamkeit dieser Substanzen könnte erklärt werden durch gute Anpassung des Moleküls über den Py-

ridiniumring B an die AChE, wodurch die Ablösung des Phosphorylrestes vom Enzym begünstigt wird (vergl. S.10), oder durch Wechselwirkung mit den cholinergen Rezeptoren (vergl. S.12).

Auch Pyridylketone wie das Methyl-3-pyridylketon 30d besitzen nach BERGMANN, WILSON und NACHMANSOHN ⁸⁵⁾ (vergl. S.37) eine hohe Affinität zur Acetylcholinesterase, dem Angriffsort der P-Ester. Das Keton 30d hat dabei eine stärkere Hemmwirkung auf das Enzym als beispielsweise Nikotinamid. Grundsätzlich konnte man also auch von Stoffen der Struktur 51, mit Ketonen als Substituenten in Pyridiniumring B, eine gute Wirksamkeit bei Somanintoxikation erwarten.



30d



51

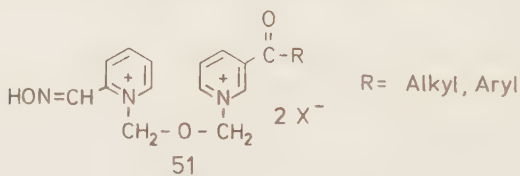
Durch Variation des Restes R in 51 kann dabei wie bei den Carbonsäureestern als Substituenten in Ring B der Einfluß von lipophilen Gruppen auf die Wirksamkeit der Verbindung untersucht werden, wobei die Acylgruppe wegen ihrer Stabilität den Estern überlegen ist, die hydrolytisch zersetzt werden können. Der Rest R übt wahrscheinlich auch einen Einfluß auf die Toxizität des Dipyridiniumsalzes aus, wie dies auch in der Reihe der Salze der Struktur 42 schon erkannt wurde (vergl. S.41).

Durch systematische Variation des Restes R in 51 sollte das Gegenmittel mit den günstigsten pharmakologischen Eigenschaften ermittelt werden.

2.7.1. Darstellung der Ausgangsverbindungen

Um in der Reihe der Pyridylketone der allgemeinen Struktur 51 eine Beziehung zwischen der Wirksamkeit der Substanz als

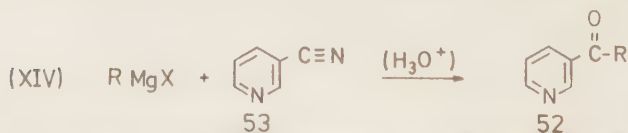
Somanantidot und der Struktur des Restes R zu ermitteln, war die Testung einer möglichst großen Zahl von Verbindungen mit aliphatischen und aromatischen Resten nötig.



Einige der dazu benötigten Ausgangsstoffe, die Pyridylketone, waren zwar literaturbekannt, aber käuflich nicht zu erwerben. Daher soll hier kurz beschrieben werden, auf welche Weise diese Pyridinderivate dargestellt wurden.

a) Alkyl-pyridyl-ketone

Einen allgemeinen Zugang zu Alkyl-3-pyridylketonen 52 bietet die Umsetzung von Alkylmagnesiumhalogeniden mit Nikotinsäurenitril 53 in Ether als Solvens (Reaktion XIV) ¹⁰³). Nach Hydrolyse des dabei entstehenden Grignardkomplexes mit salzsaurer Ammoniumchloridlösung lassen sich die Carbonylverbindungen in Ausbeuten bis zu 60 Prozent isolieren. Alle auf diese Art dargestellten Ketone sind in Tabelle 9 aufgeführt.



Nr	R	Ausbeute(%)	Sigdepunkt C/Torr	Sigdepunkt(Lit) C/Torr
52a	methyl			
52b	ethyl	49	61-63/0,2	205-220 ¹⁰⁶⁾
52c	propyl	56	90-97/0,7	94-98/3 ¹⁰⁷⁾
52d	iso-propyl	28	68-70/0,3	65/0,2 ¹⁰⁸⁾
52e	butyl	51	93-95/0,5	110-116/6 ¹⁰⁹⁾
52f	iso-butyl	49	81-83/0,3	-

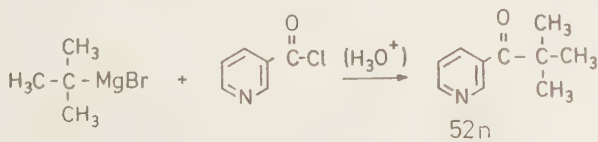
Fortsetzung Tabelle 9

Nr	R	Ausbeute (%)	Siedepunkt C/Torr	Siedepunkt(Lit) C/Torr
52g	pentyl	44	87-90/0,15	-
52h	hexyl	59	97-99/0,2	148-151/7 ¹⁰⁶⁾
52i	cyclo-hexyl	8 (33)	118-120/0,4	- *
52j	heptyl	45	113-114/0,1	-
52k	octyl	50	123-125/0,2	-
52l	decyl	50	153-156/0,3	-
52m	dodecyl	46	Schmp.49-50°C	-

Tabelle 9: Alkyl-3-pyridylketone, dargestellt nach Reaktion XIV. Verbindung 52a wurde käuflich erworben. ' - ' bedeutet: nicht literaturbekannt.* siehe Fußnote S. 57

Die auf diese Art synthetisierten Pyridylketone sind durch nicht umgesetztes Ausgangsprodukt 53 verunreinigt. Das Carbo- nitril 53 läßt sich vor allem bei den Ketonen mit niederen aliphatischen Resten wegen des ähnlichen Siedepunktes destil- lativ nur sehr schlecht trennen. Die Reinigung ist aber in diesen Fällen möglich über die Hydrochloride der Alkyl-3-pyri- dylketone, die sich durch Umkristallisieren vom Hydrochlorid des Carbonitrils 53 befreien lassen.

Die Darstellung des in der Literatur nicht beschriebenen tert. Butyl-3-pyridyl-ketons 52n erfolgte ebenfalls über eine Grignardreaktion, wobei jedoch das tert. Butylmagnesiumbromid mit dem reaktiveren Nikotinsäurechlorid anstelle des Carbo- nitrils 53 umgesetzt wurde. 52n konnte dabei in 20 Prozent Ausbeute isoliert werden.



Wurde die Synthese des Cyclohexyl-3-pyridyl-ketons 52i analog der Synthese der übrigen Alkyl-3-pyridyl-ketone durchgeführt (Reaktion XIV), resultierte das gewünschte Produkt nur in einer Ausbeute von 8 Prozent. Vom eingesetzten Nikotinsäurenitril 53 konnten 45 Prozent zurückgewonnen werden. Die geringe Ausbeute an Keton kann einestails auf eine WURTZ-FITTIG-Reaktion des Cyclohexylmagnesiumbromids mit Bromcyclohexan zurückgeführt werden. Diese Nebenreaktion bei der Darstellung von Grignardverbindungen läuft bei der Umsetzung von sekundären Alkylhalogeniden in größerem Umfang ab als bei der Reaktion von primären Alkylhalogeniden ¹¹⁰). Außerdem findet sich neben dem Keton 52i und dem Carbonitril 53 im Reaktionsrohprodukt noch eine weitere Substanz mit einem höheren Siedepunkt als 52i. Dieses Pyridinderivat kann über das Hydrochlorid von den anderen Produkten durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden. Die freie Base ist ein Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 58-59°C. Durch Elementaranalyse und spektroskopische Daten kann dieses Produkt als Cyclohexyl-(4-cyclohexyl-3-pyridyl)-keton 54 identifiziert werden. Die Struktur der Verbindung wird eindeutig durch das ¹H-NMR-Spektrum bestätigt.

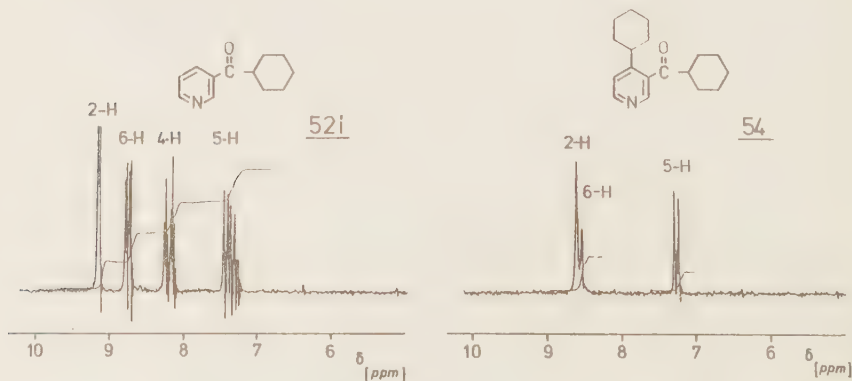


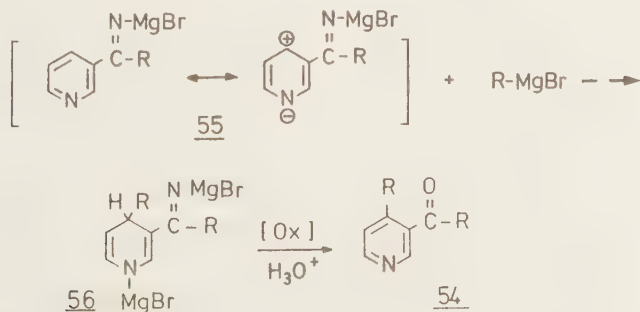
Abbildung 1: 90 MHz-¹H-NMR-Spektren (Pyridinprotonen) von 52i und 54. Lösungsmittel: CDCl₃ mit TMS als innerem Standard.

Im Vergleich zu den Pyridinprotonen im Cyclohexyl-3-pyridylketon 52i werden die Protonen im Pyridinring von 54 durch die Einführung des Alkylrestes in 4-Stellung zu höherem Feld verschoben ¹¹¹⁾. Das Pyridin-2-H erscheint bei 54 nun als Singulett, das 5-H und 6-H in 54 als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 5,2$ Hz. Die Kopplungskonstante belegt zweifelsfrei das Substitutionsmuster.

Die Alkylierung des Pyridinrings durch Grignardreagentien ist bekannt, verläuft aber beim unsubstituierten Derivat im allgemeinen erst bei höheren Temperaturen ab und ergibt dann ein Gemisch der 2- und 4-substituierten Alkylpyridine ¹¹²⁾. In dem vorliegenden Fall wird die Einlagerung des Nukleophils $R-MgBr$ anscheinend durch die Anwesenheit der Cyangruppe in 3-Stellung des Pyridinringes erleichtert.

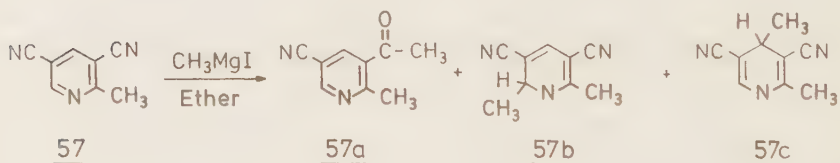
In der Literatur finden sich Beispiele für Umsetzungen von Pyridinderivaten mit elektronenziehenden Substituenten wie Cyan ¹¹³⁾ - oder Carbonylgruppen ¹¹⁴⁾ in 3- oder 3,5-Stellung im Ring. Diese Substituenten vermindern nicht nur die Elektrophilie im Ring und erleichtern damit den nukleophilen Angriff, sondern können auch die negative Ladung delokalisieren und somit das zunächst entstehende Dihydropyridin stabilisieren.

Der Reaktionsmechanismus ließe sich dann wie folgt formulieren:



Überschüssiges Alkylmagnesiumbromid kann sich mit dem Grignardaddukt 55 in einer 1,4-Addition zu dem Dihydropyridin 56 verbinden. Unter den Reaktionsbedingungen wird das Dihydropyridin 56 oxidiert und liefert nach Hydrolyse das Alkyl-(4-alkyl-3-pyridyl)-keton 54.

Dieser Mechanismus wird bestätigt durch das Auffinden von den Dihydropyridinen 57b und 57c bei der Umsetzung von Methylmagnesiumbromid mit dem Dinitril 57 ^{113c}).



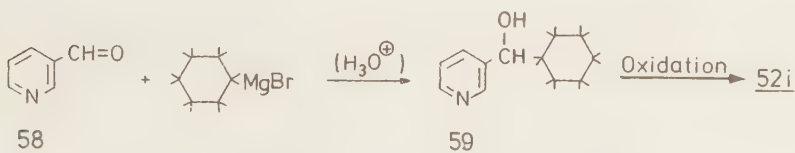
Auch in diesem Fall entsteht ein 2- und ein 4-alkyliertes Derivat, während aus dem eigenen Reaktionsansatz nur das 4-Isomere isoliert wurde.

In der Literatur wird ebenfalls von einer einheitlichen Alkylierung des Pyridinringes in 4-Stellung bei der Umsetzung von Nikotinsäurenitril mit einem vierfachen Überschuß an Propylmagnesiumbromid in Ether berichtet ¹⁰⁷).

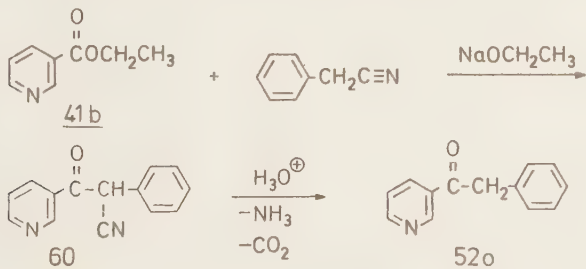
Versuche aus dem Arbeitskreis ergaben, daß durch Erhöhung der Reaktionstemperatur und durch Überschuß an Cyclohexylmagnesiumbromid bei der Grignardreaktion diese unerwünschte Nebenreaktion praktisch ausschließlich abläuft und kein Keton 52i isoliert werden kann ¹¹⁵).

Durch Senkung der Reaktionstemperatur beim Zutropfen des Carbonitrils 53 zur Cyclohexylmagnesiumbromidlösung und durch Zugabe von wasserfreiem Kupfer-(I)-chlorid, welches die Reaktionszeit erheblich verkürzen soll ¹¹⁶), kann diese unerwünschte Nebenreaktion jedoch weitgehend unterdrückt werden. Unter diesen Bedingungen führt die Reaktion zu 33 Prozent Ausbeute an 52i.

Die geringen Ausbeuten an Cyclohexyl-3-pyridyl-keton 52i auf dem Reaktionsweg XIV führten zu Versuchen, das Keton 52i auf eine andere Art zu synthetisieren. Als Ausgangsprodukt diente hierzu der 3-Pyridincarbaldehyd 58, welcher in einer Grignardreaktion mit Cyclohexylmagnesiumbromid in einer Ausbeute von 46 Prozent zum Alkohol 59 umgesetzt werden kann. Die Oxidation des Alkohols 59 mit elementarem Brom führte in 28 Prozent Ausbeute zu dem gewünschten Keton 52i. Ausbeuten bis zu 77 Prozent können jedoch erzielt werden, wenn als Oxidationsmittel Braunstein in Chloroform als Reaktionsmedium verwendet wird.*



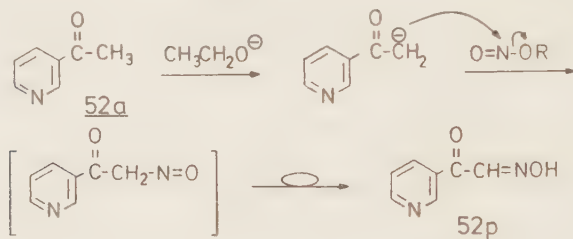
Das Benzyl-3-pyridyl-keton 52o kann durch Kondensation von Phenylacetonitril und Nikotinsäure-ethylester mit Natriumethanolat und nachfolgender saurer Hydrolyse und Decarboxylierung des α -Ketonitrils 60 gewonnen werden ¹¹⁸⁾.



Die gewünschte Carbonylgruppe in der 3-Stellung des Pyridinringes enthält auch das Nikotinoylcarbaldoxim 52p. Diese Substanz läßt sich aus Methyl-3-pyridyl-keton durch Deprotonierung an der aktivierten Methylgruppe mit einer Base und

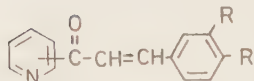
* Bei Abfassung dieser Arbeit wurde in der Literatur die Synthese von 52i aus 59 durch Oxidation mit Jones-Reagenz (CrO_3 -Aceton) veröffentlicht. Die Ausbeute bei dieser Reaktion beträgt 32,5 Prozent ¹¹⁷⁾.

anschließender Umsetzung mit einem Alkylnitrit gewinnen ¹¹⁹⁾.



Die Ausbeute dabei beträgt 21 Prozent an Reinsubstanz.

Pyridyl-arylvinyl-ketone der allgemeinen Formel 61 sind ebenfalls über eine Kondensationsreaktion aus den entsprechenden Methyl-pyridyl-ketonen und Benzaldehyden zugänglich ^{120,121)}. Die dargestellten Verbindungen sind in Tabelle 10 zusammengefaßt.



61

Nr	Substitution am Pyridinring	R
61a	2	-
61b	3	H
61c	4	H
61d	3	Cl

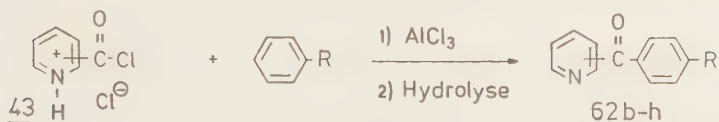
Tabelle 10: Dargestellte Pyridyl-arylvinyl-ketone der Struktur 61

b) Aryl-pyridyl-ketone

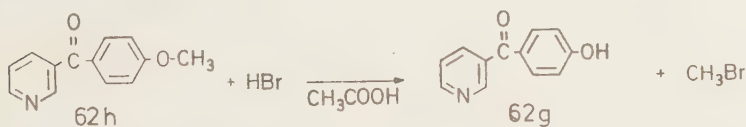
Aromatische Pyridylketone können im Prinzip ebenfalls in einer Grignardreaktion aus Arylmagnesiumbromiden oder -iodiden und Carbonsäurenitril gewonnen werden ¹⁰³⁾. Dieser Syntheseweg wurde zur Darstellung von Phenyl-2-pyridyl-keton 62a gewählt, wobei das Keton in 20 Prozent Ausbeute isoliert werden konnte.

Weitaus höhere Ausbeuten erzielt man jedoch in der Darstellung der aromatischen Pyridylketone nach FRIEDEL-CRAFTS ¹²²⁾. Als Acylierungsmittel dient dabei das Pyridincarbonsäurechlorid-hydrochlorid, das aus Pyridincarbonsäure und Thionyl-

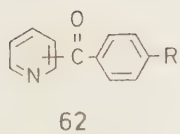
chlorid leicht zugänglich ist (vergl.S.39). Der zu acylierende Aromat wird im Überschuß eingesetzt und dient gleichzeitig als Lösungsmittel bei der FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion.



In Analogie zu einer ORGANIC SYNTHESIS Vorschrift ¹²²⁾ konnten auf diese Weise sechs Aryl-pyridyl-ketone in Ausbeuten bis zu 88 Prozent dargestellt werden. Das p-Hydroxyphenyl-3-pyridyl-keton 62g durch eine FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung darzustellen, ist nicht möglich. Der Versuch, diese Verbindung in einer FRIES-Reaktion aus Nikotinsäurephenylester 41j und Aluminiumchlorid zu gewinnen, mißlang. Auch nach Variation der Reaktionsbedingungen konnte letztlich bei der Aufarbeitung nur Ausgangsprodukt 41j und die Zersetzungsprodukte Nikotinsäure und Phenol isoliert werden. Die Synthese von 62g gelingt aber in guter Ausbeute durch Etherspaltung von p-Methoxyphenyl-3-pyridyl-keton 62h mit 48%-iger Bromwasserstoffsäure in Eisessig.



Die synthetisierten Aryl-pyridyl-ketone 62 sind in Tabelle 11 zusammengestellt.

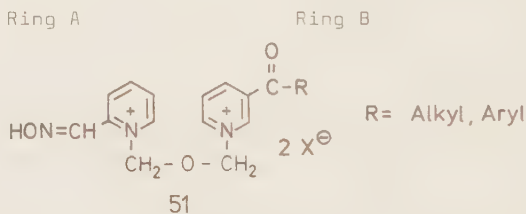


Nr	Stellung im Pyridinring	R
62a	2	H
62b	3	H
62c	4	H
62d	3	-CH ₃
62e	3	-C(CH ₃) ₃
62f	3	-Cl
62g	3	-OH
62h	3	-OCH ₃

Tabelle 11: Dargestellte Aryl-pyridyl-ketone 62

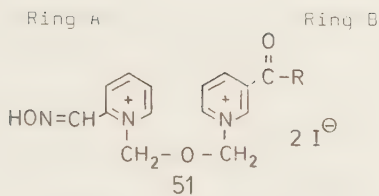
2.7.2. Diquartäre Salze und ihre pharmakologischen Daten

Alle in den Tabellen 9-11 aufgeführten 3-Pyridylketone konnten mit Z-2-I in Aceton oder Acetonitril als Solvens zu den entsprechenden diquartären Salzen der Struktur 51 umgesetzt werden.



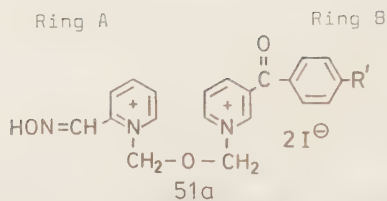
Mit diesen Verbindungen sollte ermittelt werden, ob Dipyridiniumsalze mit 2-Carbaldoxim, dreigliedriger N,O-Acetalbrücke und Acylresten in 3-Stellung am zweiten Ring wirksam bei Somanintoxikation sind. Wenn der Pyridiniumring B den Transport des Dipyridiniumsalzes an den Wirkort oder die Anpassung an diese Stelle bewirkt, dann sollte man grundsätzlich auch von Substanzen des Typs 51 mit den nahezu identischen Strukturelementen wie den hochaktiven Präparaten 42 (vergl. Tab. 7, S.41) Wirksamkeit erwarten. Auch die zugrundeliegende Pyridinbase, Methyl-3-pyridyl-keton, besitzt zur AChE eine hohe Affinität (vergl. Tab.5, S.37). Die Acylgruppe besitzt gegenüber Säureamid- oder Estergruppe den Vorteil der Unempfindlichkeit gegenüber Hydrolyse.

Die durch Umsetzung der 3-Pyridylketone 52, 61 und 62 mit Z-2-I erhaltenen Präparate sind in den Tabellen 12 und 13 zusammengestellt.



Code	R	ED ₅₀	TI	LD ₅₀
HGG 21	methyl	0,43	12,0	10,0
HGG 73	ethyl	0,20	55,5	11,1
HGG 58	propyl	0,11	103,6	11,4
HGG 101	iso-propyl	1,00	30	30
HGG 60	butyl	0,055	576,3	31,2
HGG 52	iso-butyl	0,037	991,9	36,7
HGG 32	tert.butyl	0,12	140,9	16,9
HGG 69	pentyl	0,041	802,4	32,9
HGG 70	hexyl	0,029	875	25,2
HGG 42	cyclo-hexyl	0,075	917,3	68,8
HGG 93	heptyl	0,053	566	30,0
HGG 82	octyl	1,50	41,3	62,0
HGG 81	decyl	1,50	42,7	64,0
HGG 62	dodecyl	-	-	55,0
HGG 77	hydroximino-methyl	0,062	38,7	2,4
HGG 54	benzyl	0,29	25,2	7,3
HGG 47	styryl	0,46	178	82
HGG 50	3,4-dichlor-styryl	0,44	137,5	60,5

Tabelle 12: Dipyridiniumsalze der Struktur 51 mit aliphatischen oder araliphatischen Resten R im Molekül und Wirksamkeit der Verbindungen als Somanantidote. ' - ' bedeutet: unwirksam.



Code	R'	CC ₅₀	TI	LD ₅₀
HGG 12	H	0,22	360,0	40,0
HGG 46	-CH ₃	0,12	480,0	60,0
HGG 43	-C(CH ₃) ₃	0,05	251,0	10,0
HGG 44	-Cl	0,15	360,0	60,0
HGG 45	-JH	0,062	480,0	20,0
HGG 39	-CCH ₃	0,22	100,0	20,0

Tabelle 13: ED₅₀-, LD₅₀-Werte und TI von Dipyridiniumsalzen der Struktur 51a bei Somanintoxikation.

Die Ergebnisse aus den Tabellen 12 und 13 zeigen die hohe Wirksamkeit der Verbindungen der Struktur 51 als Gegenmittel bei Somanintoxikation auf. Mit den Acylresten in 3-Stellung des Pyridiniumrings B konnte die Antidotwirkung von diquartären Pyridiniumsalzen mit 2-Carbaldoxim und dreigliedriger N,O-Acetalbrücke nochmals gesteigert werden.

Im Einzelnen läßt sich den beiden Tabellen folgendes entnehmen:

a) Hohe Wirksamkeit besitzen von den Verbindungen der Struktur 51 sowohl die Präparate mit aliphatischen als auch mit aromatischen Resten an der Carbonylgruppe. Dies weicht von den Ergebnissen mit den Carbonsäureestern als Substituenten in 3-Stellung des Pyridiniumrings B ab (vergl. Tab.7, S.41).

b) Der Substituent R beeinflusst in hohem Maß sowohl die Wirksamkeit als auch die Eigentoxizität der Verbindungen.

-In der homologen Reihe der Substanzen mit aliphatischem Rest R kann eine strenge Struktur-Wirkungsbeziehung aufgestellt werden. Mit zunehmender Kettenlänge steigt die Wirksamkeit der

Dipyridiniumsalze 51 bis zu einem Maximum, welches sich bei dem Hexylrest findet. Längere Reste vermindern die Wirksamkeit, für die Verbindung mit dem Dodecylrest, HGG 62, kann kein ED_{50} -Wert eingestellt werden. Diese Beziehung besteht sowohl zwischen dem ED_{50} -Wert als auch dem TI und der Kettenlänge, wie dies in Abbildung 2 deutlich verfolgt werden kann.

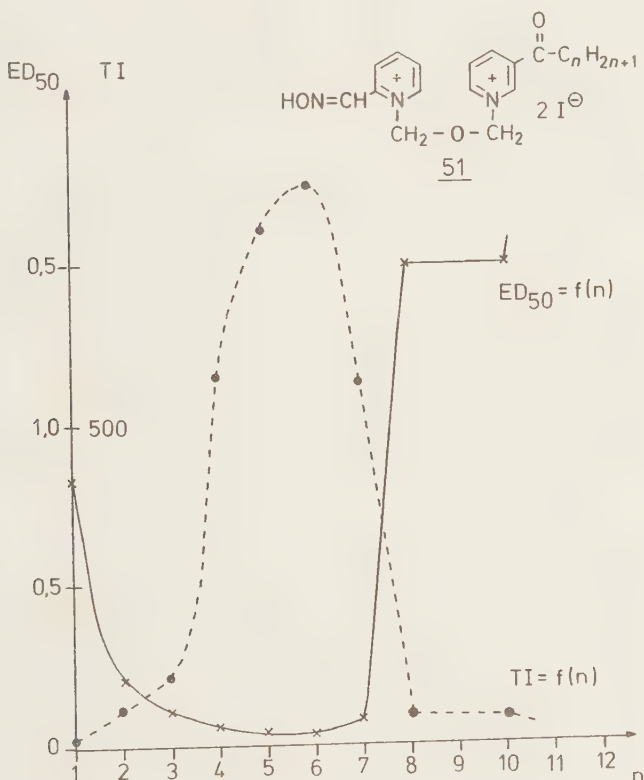


Abbildung 2: ED_{50} -Wert (x—x) und TI (●—●) in Funktion der Kettenlänge des Restes R von Dipyridiniumsalzen der Struktur 51.

-Vergleicht man die Toxizität der Verbindungen 51 mit den homologen Alkylresten, so fällt auf, daß die Substanzen mit kleiner Kettenlänge relativ giftig sind. Mit steigender Kettenlänge

werden die Dipyridiniumsalze zunehmend verträglicher.

Besonders toxisch sind jedoch die Verbindungen mit Hydroximinoethyl- und Benzylrest, HGG 77 und HGG 54.

-In der Verbindungsklasse 51a mit den Arylresten an der Carbonylgruppe in Pyridiniumring B besteht eine deutliche Abhängigkeit der Wirksamkeit vom Substituenten am Benzolring. Die wirksamsten Vertreter dieser Reihe besitzen in der p-Stellung entweder eine Hydroxylgruppe oder einen tert. Butylrest, HGG 83 bzw. HGG 43.

Der Einfluß des lipophilen Restes im Pyridiniumring B konnte schon mit den Dipyridiniumsalzen der Struktur 42 aufgezeigt werden (vergl. Tab. 7, S.41). Mit den Verbindungen der Struktur 51 wurde eine deutliche Struktur-Wirkungsbeziehung herausgearbeitet, welche ergibt, daß es für den lipophilen Rest in Ring B ein Optimum gibt. Diese experimentellen Daten stehen mit den geschilderten Vorstellungen über die Wirkungsweise der Antidote in Einklang. Der Molekülteil B soll für den Transport des Moleküls bzw. die Anheftung an den Wirkort verantwortlich sein. Sowohl im aktiven Zentrum der AChE¹²³⁻¹²⁵) als auch cholinergere Rezeptoren¹²⁶) wurden hydrophobe Bereiche nachgewiesen.

Über lipophile Reste im Molekül könnten Dipyridiniumsalze zusätzlich am Wirkort gebunden werden. Die Wirkungslosigkeit der Präparate der Struktur 51 mit den langen Alkylresten (vergl. Abb. 2, S.63) läßt sich einesteiis damit erklären, daß der hydrophobe Bereich an der Wirkstelle begrenzt ist. Eine andere Erklärung wäre, daß bei Dipyridiniumsalzen mit langem Alkylrest ein optimaler Verteilungskoeffizient zwischen Wasser und der Lipidphase überschritten wird, was zu einer Beeinträchtigung der Diffusion der Moleküle zum Wirkort führt. Eine unspezifische Bindung der langkettigen Homologen in der Biophase könnte nicht durch eine entsprechende Steigerung der Wirksamkeit kompensiert werden.

Die langkettigen Verbindungen besitzen eine deutliche Oberflächenaktivität, was schon an der heftigen Schaumbildung

beim Lösen der Salze in Wasser beobachtet werden kann.

Bei den Dipyridiniumverbindungen der Struktur 51a mit Arylketonen in Ring B spielt es offenbar keine Rolle, ob der zusätzliche Substituent am Phenylring hydrophilen oder hydrophoben Charakter besitzt (vergl. Tab.13, S.62). Sowohl für HGG 83 mit einer Hydroxygruppe wie auch für HGG 43 mit dem tert. Butylrest lassen sich ähnlich niedere ED_{50} -Werte einstellen.

Mit diesen Salzen kann aber die von anderen Autoren mehrfach geäußerte Theorie, daß die Affinität von 3-substituierten Carbonylverbindungen des Typs 40 (vergl. S.37) zur AChE von der Elektronendichte des Carbonylkohlenstoffatoms abhängt^{86,87}), nicht unterstützt werden.

Zusammengefaßt läßt sich sagen, daß in der Struktur 51 von diquartären Pyridiniumsalzen der optimale Aufbau für ein wirksames Somanantidot erzielt wurde. Die bislang wirksamste Verbindung dieses Typs, HGG 70, besitzt einen ED_{50} -Wert, der über 100 mal kleiner ist als der des zu Beginn der Arbeit bekannten Somanantidots HS 6²³). Die therapeutischen Indizes dieser Substanzklasse 51 reichen bis an 1000 heran.

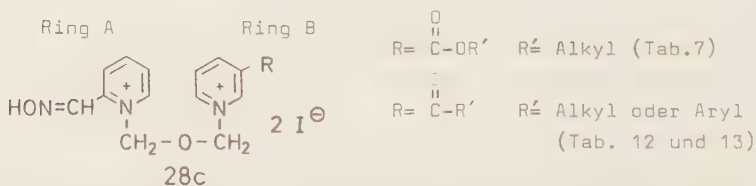
Mit den Präparaten der Struktur 51 war also das angestrebte Ziel erreicht, ein gegen Soman optimal wirksames Antidot darzustellen. Dazu war es zunächst unbedingt erforderlich, bei den ED_{50} -Werten in solch niedere Bereiche vorzustoßen. Denn nur mit solch hochwirksamen Verbindungen können auch die an das Antidot gestellten praktischen Anforderungen erfüllt werden. Eine therapeutisch benötigte Menge des Somanantidots soll nämlich in einer 1-2 ml Ampulle unterzubringen sein.

3. Überprüfung der optimalen Struktur der Dipyridiniumsalze.

3.1. Ist eine Acylgruppe in 3-Stellung notwendig?

3.1.1. Diquartäre Salze mit einem 3-Benzyl- oder 3-Benzoyl-vinyl-rest in einem Ring

In den vorangegangenen Kapiteln konnte ermittelt werden, daß Verbindungen der allgemeinen Struktur 28c hochwirksame Antidote bei Somanintoxikation darstellen.

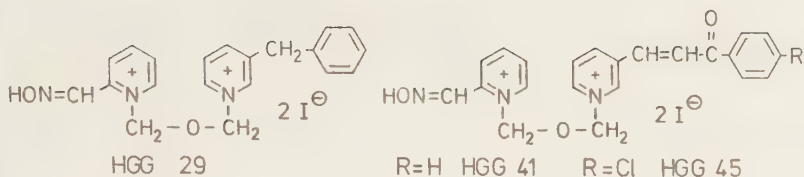


Die Wirksamkeit solcher Verbindungen als Somanantidote wird auch durch Substanzen der Struktur 38, von HOOSE ⁷⁸⁾ dargestellt, mit Carbonsäureamiden als Substituenten in 3-Stellung des Pyridiniumrings B, bestätigt (vergl.S.32).

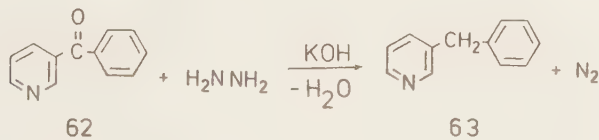
Es konnte ermittelt werden, daß ein lipophiler Rest an der Carbonylgruppe einen günstigen Effekt auf die Wirksamkeit ausübt, wenn er eine bestimmte Kettenlänge nicht überschreitet. Das Optimum wurde in der Reihe der Acylreste als Substituenten im Hexylrest gefunden (vergl. Tab. 12,S.61).

Es erhob sich nun die Frage, ob die Carbonylfunktion in Pyridiniumring B für die Wirksamkeit der Somanantidote essentiell ist, oder ob nicht ein lipophiler Rest an Ring B alleine für die gute Schutzwirkung der Substanzen der Struktur 51 verantwortlich ist. Ferner sollte untersucht werden, ob die Vergrößerung des Abstandes zwischen der Carbonylgruppe und dem Pyridiniumring einen Einfluß auf die Wirkung der Substanz als Somanantidot hat.

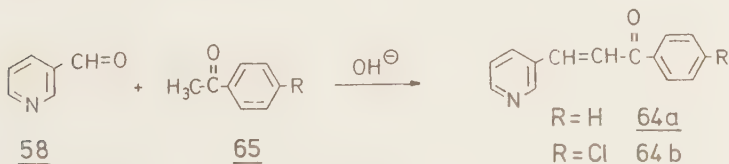
Diese beiden Punkte sollten mit folgenden Verbindungen überprüft werden.



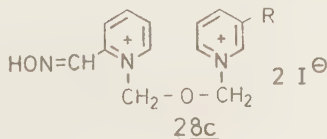
Die dazu benötigten Ausgangsprodukte waren literaturbekannt und ließen sich auf folgenden Wegen darstellen. 3-Benzylpyridin 63 wurde nach der HUANG-MINLON -Variante der WOLFF-KISHNER-Reduktion aus Phenyl-3-pyridyl-keton 62b mit Hydrazin in alkalischer Triethylenglykollösung gewonnen ¹²⁷⁾. Die Ausbeute bei dieser Reaktion betrug 75 Prozent.



Die Aryl-3-pyridylvinyl-ketone 64 waren in einer durch Base katalysierten Kondensation der Acetophenone 65 mit Pyridin-3-carbaldehyd 58 zugänglich ¹²⁰⁾.



Die Quaternierung der Pyridinbasen 63 und 64a,b mit Z-2-I in Aceton führte zu den gewünschten diquartären Verbindungen der allgemeinen Struktur 28c. Im pharmakologischen Test gegen Somanintoxikation erbringen die Substanzen die in Tabelle 14 aufgeführten Ergebnisse. Diese sind den Daten der vergleichbaren Substanzen aus den Tabellen 12 und 13 gegenübergestellt.



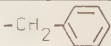
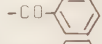
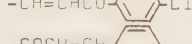
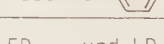
Code	R	ED ₅₀	TI	LD ₅₀
HGG 29		-	-	63,2
HGG 12		11,23	367,8	84,6
HGG 41		1,17	59	66,7
HGG 45		1,52	16	24,3
HGG 47		0,46	176	52

Tabelle 14: ED₅₀- und LD₅₀-Werte bei Somanintoxikation von Salzen 28c mit den Strukturelementen 3-Benzyl und 3-Benzoyl-vinyl als Substituenten in Ring B.

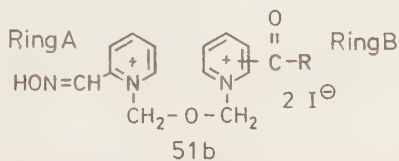
Die Testergebnisse aus Tabelle 14 zeigen eindeutig, daß die Carbonylfunktion in 3-Stellung am Ring B bei Molekülen der allgemeinen Struktur 28c essentiell ist für eine gute Wirksamkeit der Substanz als Somanantidot. Die Verbindung, die in Pyridiniumring B nur eine lipophile Gruppe trägt, ist wirkungslos. Die lipophile Gruppe alleine ist also nicht ausreichend für gute Anpassung des Dipyridiniumsalzes an den Wirkort, der Einfluß der polaren Gruppe, der Carbonylgruppe, ist bedeutend größer.

Wird formal der Abstand zwischen der Carbonylgruppe und dem Pyridiniumring B vergrößert, dann resultieren weniger wirksame Somanantidote. Daß die Carbonylgruppe direkt am Ring sitzen muß, wird auch durch Ergebnisse von HOOSE⁷⁸⁾ mit der Carbonsäureamidgruppe als Substituent in Pyridiniumring B bestätigt.

3.1.2. Verbindungen mit Acylresten in 2- oder 4-Stellung in einem Ring.

In Kapitel 3.1.1. konnte gezeigt werden, daß die Carbonylgruppe in 3-Stellung, direkt mit dem Pyridiniumring verbunden, ein wesentliches Strukturmerkmal für gute Antidotwirkung von

Salzen der Struktur 28c ist. Es blieb aber noch zu klären, ob auch Verbindungen mit Acylresten in 2- oder 4-Stellung in Ring B wirksam sind. Diese Frage sollte mit Verbindungen der allgemeinen Struktur 51b mit Acylresten in verschiedenen Stellungen des Pyridiniumrings B beantwortet werden.



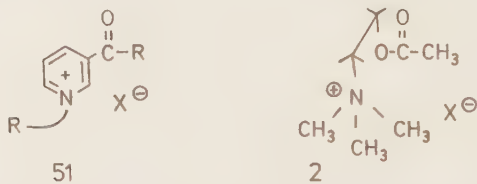
Code	R	Stellung	ED ₅₀	TI	LD ₅₀
HGG 71		2	-	-	10,2
HGG 12	"	3	0,23	367,8	84,6
HGG 9	"	4	2,50	12,0	30,0
HGG 63	-CH=CH-	2	3,70	14,2	52,4
HGG 47	"	3	0,46	178	82
HGG 49	"	4	0,47	95,1	44,7

Tabelle 15: Pharmakologische Testergebnisse von Substanzen der Struktur 51b bei Somanintoxikation. (HGG 12 und HGG 47 aus Tabelle 12 bzw. 13)

Diese Ergebnisse zeigen deutlich die Überlegene Wirkung der 3-Acylderivate gegenüber den isomeren 2- und 4-substituierten Präparaten. 2- und 4-substituierte diquartäre Acylpyridiniumsalze scheinen also weniger gut an den Wirkort angepaßt zu sein. Dabei übertreffen die 4-Isomeren die 2-substituierten Verbindungen an Wirksamkeit.

Eine Erklärung für die Überlegenheit der 3-Acylderivate als Somanantidote könnte in ihrer chemischen Reaktionsfähigkeit mit Basen liegen (vergl. Kap.4.2.), eine Reaktionsart, die für quartäres Nikotinamid auch im Arbeitskreis intensiv untersucht wurde. Über eine basische Gruppe könnte die Anlagerung der Salze an den Wirkort erfolgen.

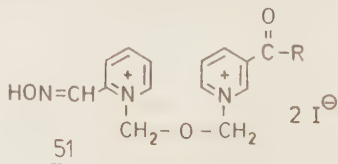
Nicht zu übersehen ist auch die Ähnlichkeit des Pyridiniumringes B von Salzen der Struktur 51 mit Acetylcholin 2.



In Pyridiniumsalzen mit den 3-substituierten Acylresten sind, wie in Dreidringmodellen nachgeprüft, die Abstände zwischen der Carbonylgruppe und dem quartären Stickstoff identisch. Acetylcholin kann im Modell noch den Abstand zwischen Stickstoffatom und Carbonylgruppe von 4-Acylpyridiniumderivaten einnehmen, eine Überlagerung der beiden Gruppen mit den funktionellen Gruppen in einem 2-Acylpyridiniumsalz ist aber nicht möglich. Deshalb sind nur die 3- und 4-substituierten Derivate an den Wirkort, die AChE oder die cholinergen Rezeptoren, gut angepaßt.

3.2. Variation der die beiden Pyridiniumringe verbindenden Brücke.

In Kapitel 2.1. wurde ermittelt, daß bei Dipyridiniumsalzen der Struktur 25 nur jene Verbindungen eine Schutzwirkung gegen Soman aufweisen, die in einem der Pyridiniumringe eine 2-Carboxaldoximgruppe tragen. Die systematische Variation des Substituenten des Pyridiniumringes B in diquartären Salzen der Struktur 28 führte schließlich zu dem optimalen Strukturelement der Acylgruppe in 3-Stellung (Struktur 51).

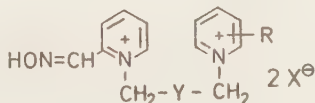


Nicht variiert wurde bis dahin die Brücke zwischen den beiden Pyridiniumringen. Die Abänderung dieses Molekülteiles erschien jedoch sinnvoll aus folgendem Grund.

Die Darstellung von Verbindungen des Typs 51 erfordert das Arbeiten mit dem äußerst cancerogenen 1,1'-Dichlordimethylether ¹²⁸⁾. In großtechnischem Maßstab kann diese Substanz nur unter erheblichen Vorsichtsmaßnahmen und hohem apparativen Aufwand gehandhabt werden. Aus diesem Grunde wäre es günstig, wenn der Umgang mit diesem Stoff vermieden werden könnte.

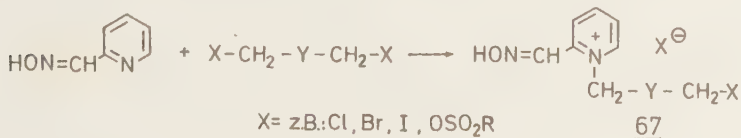
Es sollte also überprüft werden, ob in Dipyridiniumsalzen der Struktur 51 die Brücke zwischen den beiden Pyridinstickstoffatomen durch andere Strukturelemente ersetzt werden kann, ohne daß die Substanz dabei an Wirksamkeit verliert.

Geplant wurden Verbindungen mit unterschiedlicher Brücke der allgemeinen Struktur 66.



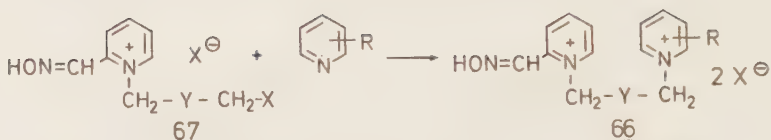
66

Zur Herstellung unsymmetrisch substituierter diquartärer Pyridiniumsalze der Struktur 66 ist es erforderlich, die Umsetzung von 2-Pyridin-carbaldoxim mit difunktionellen Alkylierungsmitteln auf der Stufe des monoquartären Salzes aufzuhalten und Zwischenprodukte des Typs 67 zu isolieren.

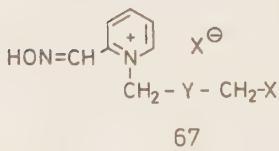


67

67 kann dann mit der zweiten Pyridinkomponente zum Dipyridiniumsalz 66 umgesetzt werden.



Solche monoquartären Zwischenprodukte des Typs 67 waren im Arbeitskreis schon dargestellt worden.

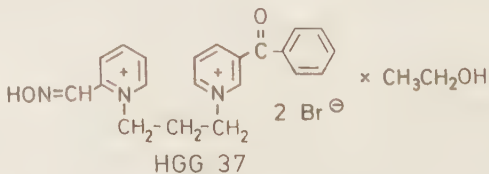


Y	X	Code	Lit
-O-	Cl	Z-2	29, 67)
-CH ₂ -	Br	ZS-2	129, 67)
	Br	ZS-o(m,p)X	129)
-CH=CH-	Br	ZH-2	78)

Tabelle 16: Zwischenverbindungen der Struktur 67.

Es war geplant, zunächst aus der Reihe der Pyridylketone Phenyl-3-pyridyl-keton 62b oder Cyclohexyl-3-pyridyl-keton 52i mit den schon bekannten Z-Verbindungen des Typs 67 umzusetzen.

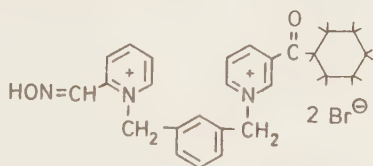
Die Synthese der Zwischenverbindungen gelingt nach den in der Literatur angegebenen Vorschriften (67, 78, 129). Zur Darstellung des diquartären Salzes aus ZS-2 und Phenyl-3-pyridyl-keton 62b wurden die beiden Komponenten in wasserfreiem Acetonitril unter Rückfluß erhitzt. Das in Acetonitril lösliche diquartäre Salz fiel beim Eindampfen der Reaktionslösung als öliger Rückstand an. Nach Erwärmen des Rückstandes in Ethanol kristallisierte HGG 37 mit einem Mol Kristallalkohol in reiner Form aus.



Die Zusammensetzung des Präparates konnte durch Analyse, IR-Spektren und ¹H-NMR-Spektren nachgewiesen werden. Der Versuch,

durch Trocknen im Ölpumpenvakuum bei erhöhter Temperatur der Verbindung das Kristallethanol zu entziehen, führt zu einem dunklen Öl. Zur Ausbildung eines stabilen Kristallgitters benötigt dieses Salz demnach ein Mol Kristallalkohol.

Von den drei isomeren Zwischenverbindungen aus Xylylendibromid und 2-Pyridin-carbaldoxim, ZS-o(m,p)-X, gelang es nur aus der Umsetzung des meta-Isomeren, ZS-m-X, mit Cyclohexyl-3-pyridylketon 52i ein analysenreines, zur pharmakologischen Testung geeignetes Produkt, HGG 61, zu isolieren. Die Reaktion von ZS-o-X und ZS-p-X mit 3-Acylpyridinen unter verschiedenartigen Reaktionsbedingungen ergaben nur uneinheitliche Schmierer.



HGG 61

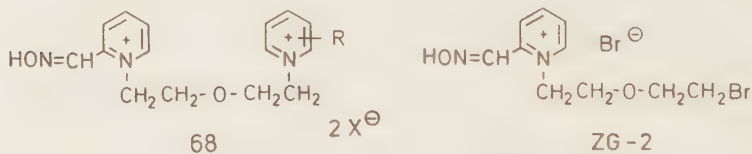
Nach Bekanntwerden des Testergebnisses von HGG 61 wurden weitere Versuche, Substanzen der Struktur 66 mit Xylylenbrücke darzustellen, aufgegeben. HGG 61 ist nämlich äußerst toxisch (vergl. Tab. 17, S.76).

Ein Scheitern der Umsetzung von ZH-2 mit Phenyl-3-pyridyl-keton wurde schon von HOOSE ⁷⁸⁾ berichtet. Auch in eigenen Ansätzen, unter modifizierten Versuchsbedingungen, konnte das gewünschte diquartäre Salz der Struktur 66 mit Y = -CH=CH- nicht gewonnen werden. Auch Cyclohexyl-3-pyridyl-keton 52i entzog sich unter den angewandten Reaktionsbedingungen der Umsetzung mit ZH-2.

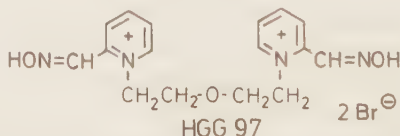
Da sich die Präparate mit der Trimethylenbrücke und der Xylylenbrücke zwischen den Pyridinringen als relativ toxisch erwiesen hatten, wurde nach einem weniger toxischen Strukturelement gesucht.

Im Arbeitskreis dargestellte Substanzen haben gezeigt, daß der formale Ersatz einer Methylengruppierung durch das isostere Sauerstoffatom in der Brücke eines Dipyridiniumsalzes

eine Verminderung der Toxizität ergibt (vergl. TMB-4/Toxogonin²⁸⁾ oder HGG 12/HGG 37 aus Tab.13 bzw.17). Diese Erfahrung wurde nun zur Konzeption einer neuen, längeren Brücke, der Oxydiethylenbrücke, angewendet, in der Hoffnung, daß die Wirksamkeit der Verbindungen erhalten bleibt und die Toxizität nicht wesentlich höher liegt als bei den Oxydimethylen-derivaten. Die Darstellung von unsymmetrisch substituierten diquartären Pyridiniumsalzen der Struktur 68 setzte aber die Isolierung der unbekannten Zwischenverbindung ZG-2 voraus.



Wird 2-Pyridin-carbaldoxim mit 2,2'-Dibromdiethylether, der aus Diethylenglykol und Phosphortribromid gewonnen wurde¹³⁰⁾, in Acetonitril oder Dimethylformamid unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt, dann tritt in der Wärme nach kurzer Zeit eine Verfärbung auf. Der nach Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene dunkle Rückstand enthält, wie dünnschichtchromatographisch nachgewiesen, neben nicht umgesetztem Ausgangsprodukt geringe Mengen an ZG-2 und dem diquartären symmetrischen Pyridiniumsalz HGG 97. Die beiden Produkte konnten durch Umkristallisieren nicht voneinander getrennt werden.



Auch die Umsetzung der Ausgangsstoffe in Sulfolan führte zu einem nicht trennbaren Gemisch aus mono- und diquartären Produkten.

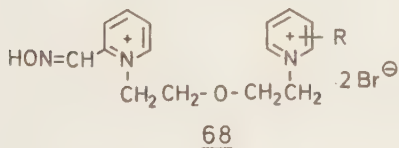
Die Reindarstellung von ZG-2 gelang schließlich in 2-Butanon als Lösungsmittel. Nach viertägigem Erhitzen unter Rückfluß konnten nahezu analysenreine Kristalle von ZG-2 abgetrennt werden. Die Ausbeute ist gering und beträgt nur 7 Prozent. Längere

Reaktionszeiten führten jedoch zu keiner Ausbeutesteigerung, das Produkt enthielt nur mehr Verunreinigungen.

Das optimale Lösungsmittel zur Gewinnung des symmetrischen Dipyridiniumsalzes HGG 97 wurde schließlich in Wasser gefunden, dem als Lösungsvermittler wenig Methanol zugesetzt wurde. Nach zwei Tagen Erhitzen unter Rückfluß konnte das gewünschte Produkt in 19 Prozent Ausbeute isoliert werden.

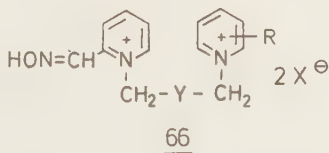
Zur Darstellung der unsymmetrisch substituierten Verbindungen des Typs 68 wurden zunächst als Quaternierungskomponenten für ZG-2 die isomeren Pyridin-carbaldoxime und Nikotinamid eingesetzt, um grundsätzlich zu überprüfen, ob eine Reaktion zu Dipyridiniumsalzen überhaupt stattfindet.

Die Umsetzungen wurden in absolutem Acetonitril bei 90°C durchgeführt. Folgende Substanzen mit Oxydiethylenbrücke konnten auf diese Art gewonnen werden.



R	Code	Ausbeute
2-CH=NOH	HGG 97	19%
3-CH=NOH	HGG 99	54%
4-CH=NOH	HGG 100	74%
3-CONH ₂	HGG 98	68%

Die pharmakologischen Testergebnisse dieser Substanzen sind in Tabelle 17 den Ergebnissen der strukturanalogen Dipyridiniumsalze mit dreigliedriger N,O-Acetalbrücke gegenübergestellt.



Code	R	Y	Λ	ED ₅₀	TI	LD ₅₀
HS 4	2-CH=NOH	-O-	Cl	12,50	2,4	29,9
HGG 97	2-CH=NOH	-CH ₂ -O-CH ₂ -	Br	0,56	13,4	7,5
HSS 5	3-CH=NOH	-O-	Cl	5,05	4,7	23,5
HGG 99	3-CH=NOH	-CH ₂ -O-CH ₂ -	Br	1,30	6,8	8,8
HS 3	4-CH=NOH	-O-	Cl	7,31	3,8	27,9
HGG 100	4-CH=NOH	-CH ₂ -O-CH ₂ -	Br	0,08	40,7	3,3
HS 6	3-CONH ₂	-O-	Cl	3,20	30,0	96,1
HGG 98	3-CONH ₂	-CH ₂ -O-CH ₂ -	Br	1,10	19,1	21,1
HGG 37	3-COC ₆ H ₅	-CH ₂ -	Br	0,96	11,3	10,9
HGG 61	3-COC ₆ H ₁₁		Br	0,53	4,2	2,2

Tabelle 17: Pharmakologische Testergebnisse von Substanzen der allgemeinen Struktur 66 bei Somanintoxikation (HS 3, HS 4, HSS 5 und HS 6 aus der Literatur ²⁸⁾)

Folgende Ergebnisse können festgehalten werden:

- Die Schutzwirkung bei Somanintoxikation von Substanzen mit der Oxydiethylenbrücke ist in allen Fällen größer als die der analogen Präparate mit der dreigliedrigen N,O-Acetalbrücke.
- Der höheren Wirksamkeit dieser Präparate steht aber ihre höhere Eigentoxizität gegenüber. Das wirksamste Salz, HGG 100, ist zugleich auch das giftigste in dieser Reihe.
- Die beiden Präparate mit der Trimethylenbrücke, HGG 37, und der m-Xylylenbrücke, HGG 61, sind im Vergleich zu den analogen Substanzen mit der N,O-Acetalbrücke, HGG 12 bzw. HGG 42, weniger wirksam und weitaus toxischer. Eine Anwendung der Stoffe als Therapeutikum in der Praxis ist wegen des kleinen TI auszuschließen.

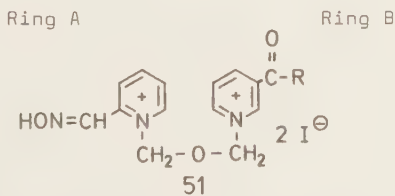
Die Testergebnisse zeigen, daß eine Variation des Abstandes zwischen den quartären Pyridinstickstoffatomen zu noch wirksameren Somanantidotem führen kann. Die Vergrößerung des Abstandes zwischen den beiden positiven Ladungen führt aber in allen Fällen zu toxischeren Produkten. Diese Ergebnisse decken

sich mit im Arbeitskreis gewonnenen Erfahrungen ¹³¹⁾.

Da die Ursache der Giftigkeit von Dipyridiniumsalzen unbekannt ist, kann keine eindeutige Erklärung für dieses Phänomen gegeben werden. Spekulativ könnte dies so gedeutet werden, daß die Verlängerung des Abstandes zwischen den positiven Ladungen zu einer zu guten Anpassung an den Wirkort führt. Das könnte also bedeuten, daß die AChE durch diese Substanzen zu stark gehemmt wird. Die Dipyridiniumsalze der Struktur 68, mit dem längeren Abstand zwischen den beiden positiven Ladungen, kommen in ihrer Struktur andererseits auch den Ganglienblockern Pentamethonium und Hexamethonium nahe (vergl. S.12). Substanzen der Struktur 68 könnten dann eventuell auch ihre Wirkung durch einen Schutz der nikotinischen Rezeptoren in den Ganglien ausüben.

3.3. Ist eine 2-Carbaldoximgruppe im Molekül erforderlich?

In den vorangegangenen Kapiteln konnte die optimale Molekülstruktur 51 von diquartären Pyridiniumsalzen herausgearbeitet werden.



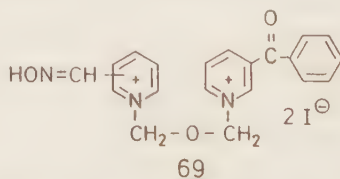
Nach mannigfaltiger Variation des Substituenten und dem Ort der Substitution in Pyridiniumring B wurde ein Acylrest in 3-Stellung als wesentlich für gute Wirksamkeit bei Somanintoxikation erkannt. Die Variation der die beiden Pyridinringe verbindende Brücke erbrachte zwar in manchen Fällen noch eine Wirkungssteigerung, doch wurde die bessere Schutzwirkung von größerer Eigentoxizität der Dipyridiniumsalze begleitet.

In Kapitel 2.1. konnte gezeigt werden, daß Ketoximreste als funktionelle Gruppen in Dipyridiniumsalzen zu unwirksamen Präparaten führt. Wirksamkeit gegen Soman konnte nur mit Verbindungen erzielt werden, welche eine Carbaldoximgruppe in 2-Stellung eines Pyridiniumrings tragen. Dies sollte durch Variation des Substituenten in Pyridiniumring A von diquartären Salzen der Struktur 51 bei sonst gleichem Molekülaufbau nochmals überprüft werden.

3.3.1. Stellungsisomere Carbaldoxime.

Zunächst wurde die Carbaldoximgruppe in Pyridiniumring beibehalten und nur ihre Stellung im Ring variiert. Der Substituent in Ring B war der Benzoylrest in 3-Stellung.

Die Synthese der diquartären Salze 69 erfolgte analog der Darstellung von HGG 12. Die entsprechenden monoquartären Zwischenverbindungen Z-3-Cl und Z-4-Cl wurden mit Natriumiodid in Aceton in die reaktiveren Iodacetale umgewandelt (vergl.S.18), die ohne Isolierung direkt mit Phenyl-3-pyridyl-keton 62b weiter umgesetzt wurden zu HGG 53 und HGG 33.



Code	Stellung des Oxims	ED ₅₀	TI	LD ₅₀
HGG 12	2	0,23	367,8	84,6
HGG 53	3	1,58	38,6	61,0
HGG 33	4	2,09	19,9	41,5

Tabelle 18: Testergebnisse der Substanzen der Struktur 69 bei Somanintoxikation (HGG 12 aus Tabelle 13, S.62).

Zur Wirksamkeit von Verbindungen der allgemeinen Struktur 69

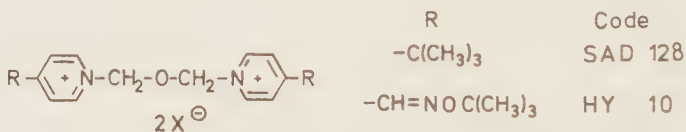
als Antidote bei einer Somanvergiftung ist also nicht unbedingt eine Carbaldoximgruppe in 2-Stellung des Pyridinium-rings A erforderlich, auch 3- und 4-substituierte Derivate weisen einen gewissen Schutzeffekt auf, wenn sie den richtigen Substituenten in Ring B haben. Die Verbindung mit der 2-Carbaldoximgruppe, HGG 12, ist aber wesentlich wirksamer und zugleich weniger toxisch als die beiden anderen Isomeren. Die bessere Schutzwirkung kommt sehr deutlich im TI zum Ausdruck.

Nach den Vorstellungen über den möglichen Wirkmechanismus der diquartären Pyridiniumsalze (vergl. Kap. 1) kann mit der Carbaldoximgruppe der Phosphonylrest vom gehemmten, aber noch nicht gealterten Enzym oder von den gleichfalls gehemmten ACh-Rezeptoren übernommen werden. Dabei sollten zwar 3- und 4-Pyridinium-carbaldoxime wegen der höheren Nukleophilie ihrer Anionen leichter am Phosphoratom angreifen können. Die dabei entstehenden Phosphonyloxime sind jedoch selbst starke Inhibitoren der AChE, endgültige Engiftung erfolgt erst bei ihrem Zerfall in einer cyclischen Eliminierung (vergl. S.8). Die Zerfallsgeschwindigkeit hängt ab von der Acidität des Methinprotons, die für die 2-Carbaldoximgruppe am höchsten ist ⁶⁹⁾. Aus diesem Grunde könnte die 2-Carbaldoximgruppe das günstigste Strukturelement sein.

Wenn die Wirksamkeit der Dipyridiniumsalze nur auf einem Schutz der AChE vor der Phosphonylierung durch Soman oder dem Schutz der cholinergen Rezeptoren vor dem Überschüssigen Acetylcholin beruht, dann könnte zwar die Oximgruppe in 2-Stellung für die Anheftung an den Wirkort entscheidend sein, sollte dann aber auch eventuell durch eine andere Gruppe ersetzt werden können, welche keine Funktionalität dem Phosphor gegenüber aufbringen kann. Diese Vorstellung sollte mit geeigneten Testsubstanzen überprüft werden.

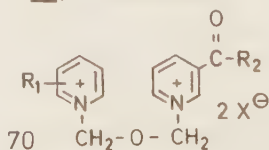
3.3.2. Dipyridiniumsalze ohne Carbaldoxim als funktionelle Gruppe im Molekül.

Wenn die Ablösung des Phosphonylrestes von dem nicht gealterten Enzym oder von den cholinergen Rezeptoren der ausschließliche Wirkmechanismus von diquartären Pyridiniumsalzen der Struktur 51 wäre, dann dürfte für ein Präparat ohne Carbaldoximgruppe im Molekül kein ED₅₀-Wert einstellbar sein. Es wurden jedoch schon Dipyridiniumsalze ohne diese funktionelle Gruppe synthetisiert und bei Somanintoxikation getestet. Im Tiertest von OLDIGES ²⁸⁾ besitzen z.B. SAD 128 ⁴⁷⁾ und HY 10 ⁴⁸⁾ einen guten ED₅₀-Wert.

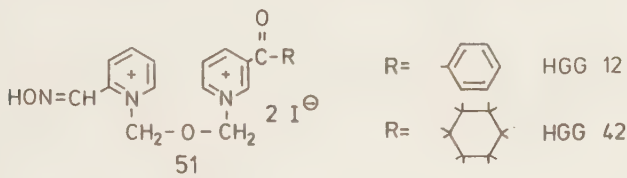


Ihre Wirksamkeit wird einem kompetitiven Schutz der AChE vor der Phosphylierung durch Soman zugeschrieben ^{49,50)}.

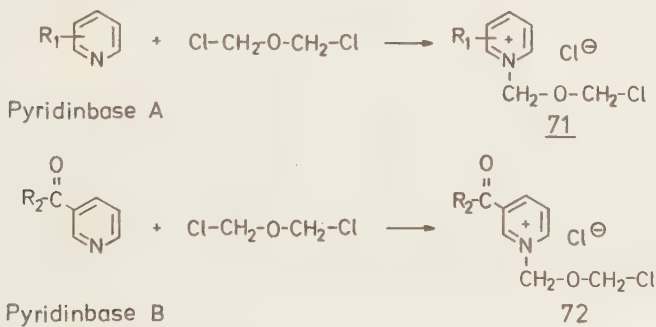
Daß auch Antagonisten des Acetylcholins an den nikotinischen Rezeptoren wie Hexamethonium oder d-Tubocurarin in Kombination mit Atropin die Toxizität von Soman signifikant herabsetzen, ist bekannt ^{60,61)}. Dies wäre für diquartäre Pyridiniumsalze ohne Carbaldoximgruppe ein weiterer denkbarer Wirkmechanismus, ein Mechanismus, der auch für die Substanzen der Struktur 51 mit einem Carbaldoxim in 2-Stellung nicht auszuschließen ist, wie durch pharmakologische Untersuchungen dieser Salze gezeigt werden konnte (vergl. Kap. 4.3.). Aus diesem Grunde erschien die Synthese von Verbindungen der Struktur 70 ohne Carbaldoximgruppe in Pyridiniumring A, aber sonst gleicher Molekülstruktur wie 51, interessant.



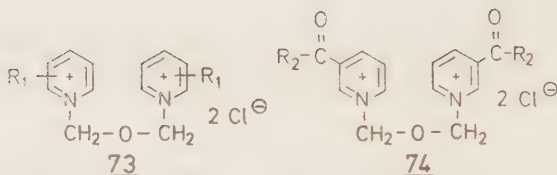
Der Substituent in Pyridiniumring A steht für ein Wasserstoff, eine Methylgruppe oder einen tert. Butylrest. R_2 bedeutet einen Cyclohexyl- oder ein Phenylrest, analog den beiden hochwirksamen Antidotem mit Carbaldoximgruppe, HGG 42 und HGG 12.



Die Synthese der unsymmetrisch substituierten Dipyridiniumsalze 70 erfordert die Isolierung des reaktiven monoquartären Zwischenproduktes 71 oder 72, welche prinzipiell durch Umsetzung der Pyridinbase A oder B mit 1,1'-Dichlordimethylether zugänglich sind.



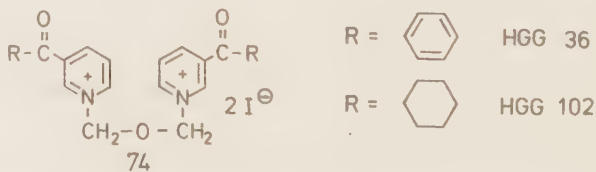
Die Reaktion von Pyridinverbindungen mit dem reaktiven 1,1'-Dichlordimethylether auf der Stufe des monoquartären Salzes 71 oder 72 aufzuhalten, ist mit Schwierigkeiten verbunden. Um das monoquartäre Pyridiniumsalz isolieren zu können, muß sich dieses Produkt aus der Reaktionslösung abscheiden. Ist das Zwischenprodukt im Reaktionsmedium zu gut löslich, kann es in Lösung zur unerwünschten diquartären Verbindung 73 bzw. 74 weiter umgesetzt werden.



Eine anschließende Trennung von mono- und diquartären Salzen durch Umkristallisieren ist wegen der Instabilität der Chloracetale unmöglich.

Die Darstellung und Isolierung solch reaktiver Zwischenverbindungen gelang bisher nur im Falle der isomeren Pyridincarbaldoxime Z-2, Z-3 und Z-4 (vergl. S.17). Zur Synthese von 70 sollten beide Darstellungsmöglichkeiten nebeneinander untersucht werden, da es keinen Anhaltspunkt gab, welcher Weg erfolgreich sein würde. Es könnten auch Stabilitäts- und Reinigungsprobleme der Zwischenprodukte auftreten, die von vornherein nicht abzuschätzen waren.

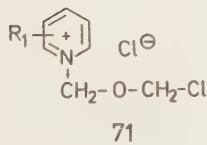
Alle Versuche jedoch, aus Phenyl-3-pyridylketon 62b oder aus Cyclohexyl-3-pyridylketon 52i (Pyridinbase B) durch Umsetzung mit 1,1'-Dichlordimethylether eine Zwischenverbindung des Typs 72 zu gewinnen, schlugen fehl. In Lösungsmitteln mit niederen Dielektrizitätskonstanten wie Ether oder Benzol war keine Umsetzung zu beobachten, in stärker polaren Solventien dagegen konnten nur die diquartären Reaktionsprodukte 74 isoliert werden.



Schließlich wurden Versuche unternommen zur Darstellung des Z-Produktes 71b aus 2-Methylpyridin und Dichlorether. Die Chancen, 71b isolieren zu können, erschienen gering, da nach Versuchen von SCHOENE²⁹⁾ die Umsetzung von 2-Methylpyridin mit 1,1'-Dichlordimethylether nur zu dunklen Ölen unbekannter Zusammensetzung führte.

Nach einer Vielzahl von Ansätzen, bei denen das Lösungsmittel, die Temperatur und die Konzentrationen der beiden Ausgangsstoffe variiert wurden, konnten schließlich doch optimale Bedingungen ermittelt werden, unter denen die gewünschte Zwischenverbindung 71b nahezu analysenrein gewonnen werden kann. Als Solvens dient dazu 2-Butanon, welches schon zur Darstellung anderer, reaktiver Zwischenprodukte erfolgreich eingesetzt wurde ⁶⁷⁾ (vergl. S.74). Dabei ist es wichtig, daß das 2-Methylpyridin in extrem reiner Form eingesetzt wird. Die Reinigung erfolgt durch Destillation und anschließendem Chromatographieren über basischem Aluminiumoxid.

Unter analogen Bedingungen konnten noch weitere Zwischenverbindungen aus Pyridinbasen A und 1,1'-Dichlordimethylether gewonnen werden. Alle dargestellten Produkte sind in Tabelle 19 zusammengefaßt.



Nr	Pyridinbase A	Ausbeute (%)
71a	Pyridin	48
71b	2-Methylpyridin	21
71c	3-Methylpyridin	61
71d	4-Methylpyridin	69
71e	2,4-Dimethylpyridin	58
71f	4-tert. Butylpyridin	75

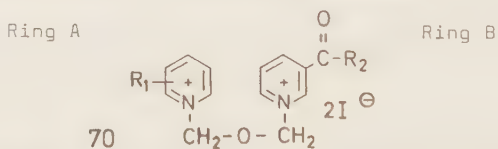
Tabelle 19: Synthetisierte Zwischenverbindungen der Struktur 71

Die dargestellten Zwischenverbindungen des Typs 71 sind stark hygroskopisch, feuchtigkeitsempfindlich und enthalten in den meisten Fällen etwas symmetrisches ,diquartäres Salz 73, wie dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden kann. Ihre Struktur ist aber durch zahlreiche Folgeprodukte eindeutig gesichert.

Die Z-Verbindungen können ohne weitere Reinigung zur Quaternierung von Phenyl-3-pyridyl-keton 62b und Cyclohexyl-3-pyridyl-keton 52i eingesetzt werden. Die Umsetzungen wurden analog den Reaktionen von Z-2-Cl mit Pyridinbasen durchgeführt. Das Chloracetal wurde mit Natriumiodid in Aceton nach FINKEL-

STEIN in das Iodacetal umgewandelt (vergl. S.18), und dieses wurde ohne Isolierung mit dem Pyridinketon umgesetzt. Die diquartären Pyridiniumiodide 70 können aus Wasser umkristallisiert werden und wegen ihrer geringen Wasserlöslichkeit auf diese Art von den besser löslichen Verunreinigungen wie den Hydroiodiden der Pyridinbasen und den symmetrischen Dipyridiniumsalzen 73, die den Z-Produkten beigemischt sind, abgetrennt werden. Zwei auf diese Weise dargestellte Dipyridiniumsalze 70, HGG 85 und HGG 86, fallen bei der Reinigung der Rohprodukte als Öle an. Nach Anionenaustausch können sie jedoch als Perchlorate in kristalline Form gebracht werden.

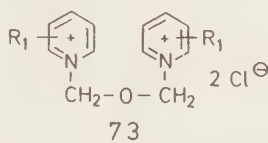
Die dargestellten Antidote der Struktur 70 ohne Carbaldoximgruppe und ihre pharmakologischen Testergebnisse bei Somanintoxikation sind in Tabelle 20 enthalten.



Code	R ₁	R ₂	ED ₅₀	TI	LD ₅₀
HGG 79	H	phenyl	1,50	33,4	49,0
HGG 86	H	cyclohexyl	0,26	142,3	37,0
HGG 65	2-methyl	phenyl	0,051	398,0	20,3
HGG 85	2-methyl	cyclohexyl	2,90	6,2	18,0
HGG 89	3-methyl	phenyl	0,077	792,2	61,0
HGG 90	4-methyl	phenyl	2,20	15,4	34,0
HGG 60	2,4-dimethyl	phenyl	0,12	175,0	21,0
HGG 91	4-tert.butyl	phenyl	5,30	11,9	63,0
HGG 92	4-tert.butyl	cyclohexyl	4,70	13,6	64,0

Tabelle 20: Dargestellte Dipyridiniumsalze der Struktur 70 ohne Carbaldoximgruppe und pharmakologische Testergebnisse bei Somanintoxikation. HGG 85 und HGG 86 : Anion = Perchlorat

Den unsymmetrisch substituierten diquartären Salzen sollten zum Vergleich die entsprechenden symmetrischen Dipyridiniumverbindungen mit den in 70 enthaltenen Substituenten in den beiden Ringen zur Seite gestellt werden. Diese Verbindungen, gewonnen aus den Pyridinbasen A oder B durch Reaktion mit 1,1'-Dichlordimethylether in Acetonitril oder mit 1,1'-Diioddimethylether in Aceton, sind in Tabelle 21 aufgeführt.



Code	R ₁	ED ₅₀	TI	LD ₅₀
HGG 74	2-methyl *	7,44	3,8	28,6
HGG 36	3-benzoyl	-	-	47,1
HGG 102	3-cyclohexylcarbonyl			
HGG 78	2-methyl-5-benzoyl *	0,99	62,6	62
SAD 128	4-tert.butyl	2,15	12,8	27,6

Tabelle 21: Testergebnisse von symmetrischen Dipyridiniumsalzen der Struktur 73. SAD 128 als Vergleichssubstanz aus der Literatur ⁴⁷⁾ * Anion = Iodid . HGG 102 nicht getestet.

Mit der Darstellung der zu den hochwirksamen Gegenmitteln bei einer Intoxikation durch Soman, HGG 12 und HGG 42, analogen Dipyridiniumsalzen der Struktur 70 und 73 sollte überprüft werden, ob für gute Antidotwirkung eine 2-Carbaldoximgruppe im Molekül essentiell ist. Die Tabellen 20 und 21 zeigen, daß auch in der Reihe diquartärer Pyridiniumsalze ohne Carbaldoximgruppe zum Teil hochwirksame Substanzen vorhanden sind. Im Einzelnen kann aus der Tabelle folgendes entnommen werden:

a) Die Wirksamkeit der Präparate der Struktur 70 und 73 ist stark abhängig von den Substituenten in den beiden Pyridiniumringen.

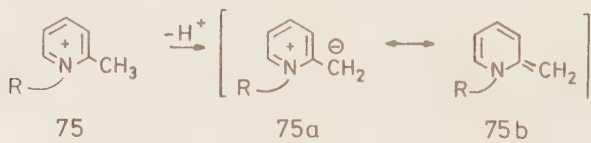
b) Die symmetrisch substituierten Salze 73, welche nur einen Methyl- oder einen 3-Benzoylrest in den Ringen tragen, HGG 74

und HGG 36, sind wenig oder gar nicht wirksam. Sind in den beiden Ringen jedoch beide Substituenten gleichzeitig vertreten, resultiert ein gut wirksames Somanantidot, HGG 78.

c) Um ein Vielfaches an Wirksamkeit wird HGG 78 jedoch übertroffen durch HGG 65 und HGG 89, bei denen Pyridiniumring B den Benzoylrest in 3-Stellung trägt, der andere Ring durch eine Methylgruppe in 2- oder 3-Stellung substituiert ist. Diese beiden Substanzen übertreffen sogar HGG 12 an Wirksamkeit in dieser Testanordnung.

d) Die Kombination von SAD 128 mit dem tert. Butylrest in Ring A und einem Acylrest in 3-Stellung des Ringes B, HGG 91 und HGG 92, führt zu deutlich weniger wirksamen Präparaten.

Eine Reaktivierung der gehemmten AChE durch diese Substanzen der Struktur 70 und 73 ohne Carbaldoximgruppe im Molekül ist kaum vorstellbar. Es wurde zwar die Möglichkeit durchdacht, daß die Wasserstoffatome der 2-Methylgruppe des Pyridiniumsalzes genügend sauer sein könnten, um beim pH-Wert des Blutes partiell deprotoniert vorzuliegen.



Das Anion 75a könnte dann nukleophil am Phosphoratom von Soman oder phosphoryliertem Enzym angreifen und den Phosphonylrest übernehmen. Aber diese Hypothese konnte durch experimentelle Daten nicht unterstützt werden. HGG 65 wurde UV-spektroskopisch untersucht. Aus den Spektren, aufgenommen in Pufferlösungen bei pH 7,4 und pH 8, ergeben sich keinerlei Hinweise für die Deprotonierung der 2-Methylgruppe unter diesen Reaktionsbedingungen.

Aus diesem Grunde wurden diesen Verbindungen andere Wirkmechanismen zugeschrieben, die durch Untersuchungen der Eigenwirkung der Substanzen gestützt werden. KIRSCH¹³³⁾ konnte für Dipyridiniumsalze der Struktur 70 eine hohe Hemmwirkung auf die AChE nachweisen. Die Wirkung könnte also auf einem

kompetitiven Schutz der Acetylcholinesterase vor Phosphorylierung durch Soman beruhen. Für das Derivat mit der Methylgruppe in 2-Stellung, HGG 65, wurde zusätzlich noch eine ganglienblockierende Wirkung, ähnlich den beiden Verbindungen mit Carbaldoximgruppe HGG 12 und HGG 42 (vergl. Kap. 4.3.), nachgewiesen ¹³³⁾. Da auch Hexamethonium unter Atropinschutz die Toxizität von Soman senkt ^{60,61)} - in der Testanordnung von OLDIGES kann ein ED_{50} -Wert von $0,78 \cdot 10^{-5}$ Mol/kg und ein TI von 39,7 ermittelt werden ¹³⁴⁾ - kann die gute Wirksamkeit von HGG 65 auch auf einem kompetitiven Schutz der cholinergen Rezeptoren in den Ganglien vor dem Überschüssigen Acetylcholin beruhen.

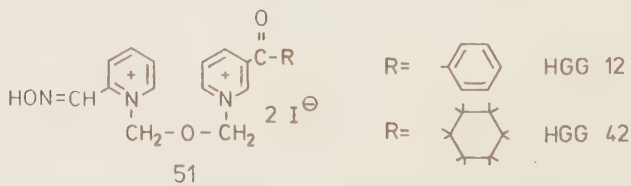
Durch systematische Variation der Substituenten in diquartären Pyridiniumsalzen konnten die zur Wirksamkeit bei Somanintoxikation essentiellen Strukturelemente ermittelt werden. Es resultierten dabei Verbindungen, welche die zu Beginn der Arbeit bekannten Präparate um mehr als den Faktor 100 in ihrer Wirksamkeit übertrafen. Damit war die erste Aufgabe der vorliegenden Arbeit, die Darstellung eines hochwirksamen Antidots für Vergiftungen mit dem toxischen Phosphonsäureester Soman, bei weitem erfüllt. Die LD_{50} -Werte und die hohen therapeutischen Indizes, sie reichen bis an 1000 heran, deuten auch auf eine gute Verträglichkeit der dargestellten Dipyridiniumsalze hin. Schließlich konnte durch die Darstellung von Verbindungen ohne Carbaldoximgruppe im Molekül. auch ein Beitrag des Chemikers zum möglichen Wirkmechanismus dieser Dipyridiniumsalze erbracht werden.

4. Eignung von HGG 12 und HGG 42 als praktisch einsetzbare Somanantidote.

Aus der Umsetzung von Z-2-I mit Nikotinsäureestern (vergl. Kap.2.5.) und mit Alkyl- und Aryl-3-pyridyl-ketonen (vergl. Kap. 2.7.) resultierten hervorragende Antidote gegen den Phosphonsäureester Soman. Die Anforderungen, welche an das Somanantidot gestellt wurden - niederer ED_{50} -Wert und ein therapeutischer Index von wenigstens 80 - sind durch einige dieser Dipyridiniumsalze weit übertroffen worden. Eine Entscheidung, ob Präparate aus diesen Substanzklassen als Therapeutika bei einer Somanintoxikation letztlich in der Praxis eingesetzt werden können, ist allein auf der Basis der ED_{50} -Werte nicht möglich. Daher wurden zur grundsätzlichen Abklärung der chemischen und pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindungen zwei Substanzen für intensivere Untersuchungen ausgewählt.

4.1. Löslichkeit

Für eine praktische Anwendung der Salze ist es erforderlich, daß ein Antidot gut löslich in Wasser und in Lösung stabil ist. Eine therapeutische Dosis sollte in einer Ampulle mit 1-2 ml Inhalt unterzubringen sein. Dem stand aber die schlechte Löslichkeit der beiden ausgewählten Verbindungen, HGG 12 und HGG 42, entgegen.

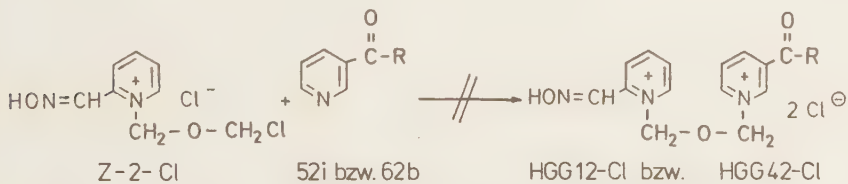


Ausgangsverbindung zur Darstellung der Antidote der Struktur 51 ist das monoquartäre Z-2-C1, welches in einer FINKELSTEIN-

Reaktion mit Natriumiodid in Aceton oder Acetonitril in das reaktivere Z-2-I umgewandelt wird, das ohne Isolierung mit der entsprechenden Pyridinbase versetzt wird. Es resultieren aus dieser Reaktion die diquartären Pyridiniumiodide.

Die Wasserlöslichkeit dieser Salze ist abhängig von der Lipophilie der Substituenten in Pyridiniumring B und ist relativ gering für die Antidote aus Tabelle 12 und 13. In der Variation der Anionen, welche auf die Wasserlöslichkeit ebenfalls einen großen Einfluß haben, wurde deshalb die Möglichkeit gesehen, das Lösungsverhalten der Salze zu ändern.

Die direkte Darstellung von HGG 12 und HGG 42 als Chloride durch Umsetzung von Z-2-Cl mit dem entsprechenden 3-Pyridylketon in einem geeigneten Lösungsmittel unter Erwärmen ergab selbst nach vielfältiger Variation der Reaktionsbedingungen in keinem Fall das gewünschte Produkt.

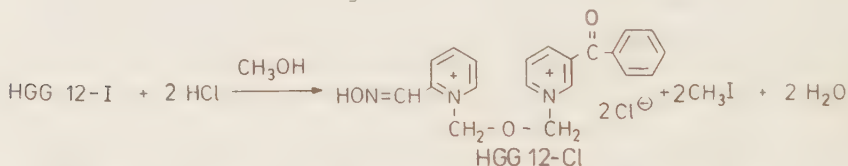


Isoliert wurden nur die Ausgangsprodukte, die Hydrochloride der Ausgangsbasen und andere Zersetzungsprodukte. Als Grund für das Scheitern der Umsetzung von Z-2-Cl mit Phenyl-3-pyridyl-keton oder mit Cyclohexyl-3-pyridyl-keton wurde angenommen, daß die diquartären Pyridiniumchloride mit den lipophilen Resten in Pyridiniumring B gut löslich sind in den verwendeten organischen Lösungsmitteln wie Acetonitril oder Dimethylformamid. Die Abscheidung aus der Reaktionslösung ist also gering und die Substanzen unterliegen damit in Lösung dem zersetzenden Einfluß von Wärme.

Die Chloride, HGG 12-Cl und HGG 42-Cl, konnten nur durch Anionenaustausch aus den jeweiligen Iodiden hergestellt werden. Der Anionenaustausch kann entweder mit einem Anionenaustauscher in der Chlorid-Form oder mit Silberchlorid in wäßriger Lösung

vorgenommen werden.

Eine allgemeine Methode zur Darstellung eines Ammoniumchlorids aus einem Iodid besteht im Erwärmen des Ammoniumiodids in wasserfreier, methanolischer Salzsäure. Dabei bildet sich im Gleichgewicht Methyliodid, welches aus der Reaktionslösung destillativ entfernt werden kann¹³⁵⁾. Die Übertragung dieser Methode auf die Dipyridiniumsalze HGG 12 und HGG 42 schien problematisch, da die Empfindlichkeit der N,O-Acetalbrücke und der Carbaldoximgruppierung gegenüber starker Säure bekannt ist^{136,137)}. Deshalb war es überraschend, daß bei einem mit HGG 12-I durchgeführten Ansatz das Dipyridiniumchlorid ohne wesentliche Zersetzung isoliert werden konnte.



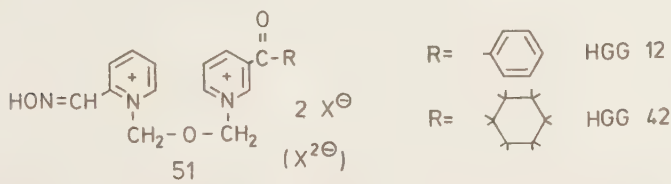
Die Ausbeute beträgt nach zweimaligem Umkristallisieren des Reaktionsproduktes noch 57 Prozent.

Die nach Abziehen des Lösungsmittels erhaltenen Salze HGG 12-Cl und HGG 42-Cl sind äußerst hygroskopische, nicht kristallisierende Öle. Erst nach Zusatz von Ethanol lassen sie sich als kristalline Verbindungen isolieren und charakterisieren. Beide Substanzen enthalten ein Mol Kristallethanol und ein halbes Mol Kristallwasser, was elementaranalytisch und durch ¹H-NMR-Spektren belegt werden konnte.

Analog läßt sich aus HGG 12-I auch das HGG 12-Br über einen Anionenaustauscher oder mit Silberbromid gewinnen. Durch Rühren von Silbersulfat in einer wäßrigen Lösung von HGG 12-I, Abtrennen des Silberiodidniederschlags und Eindampfen der Lösung kann das HGG 12-SO₄ dargestellt werden.

Durch Versetzen einer konzentrierten wäßrigen Lösung von HGG 12-Cl mit Alkalisalzen der Perchlorsäure, Salpetersäure und dem Rhodanwasserstoff sind das Perchlorat, Nitrat und das Rhodanid von HGG 12 erhältlich.

Die Löslichkeit der dargestellten Salze in Wasser ist in Tabelle 22 aufgestellt.



Code	X	Molgewicht	Wasserlöslichkeit	
			mg/2ml	Mol · 10 ⁵ /2ml
HGG 12-I	I	603,2	15	2,5
HGG 12-Cl *	Cl	475,4	>2000	>420
HGG 12-Br	Br	509,2	400	78
HGG 12-ClO ₄	ClO ₄	548,3	5	0,9
HGG 12-NO ₃	NO ₃	473,4	230	48
HGG 12-SCN	SCN	465,6	42	9
HGG 12-SO ₄ *	SO ₄	481,5	350	73
HGG 42-I	I	609,3	39	6,4
HGG 42-Cl *	Cl	481,4	>1500	>310
HGG 42-ClO ₄	ClO ₄	554,3	8	1,4

Tabelle 22: Wasserlöslichkeit von HGG 12 und HGG 42 mit verschiedenen Anionen bei Raumtemperatur. * mit Kristallsolvens.

Wird für eine therapeutische Mindestmenge der Somanantidote als grober Anhaltspunkt die doppelte ED₅₀/kg eingesetzt und dieser Wert mit 70, dem durchschnittlichen Körpergewicht eines Erwachsenen multipliziert, dann entspricht von HGG 42 nur das Chlorid den Löslichkeitsanforderungen. Bei dem Präparat HGG 12 erfüllt das Chlorid, das Bromid, das Nitrat und das Sulfat die Bedingungen.

Dies gilt allerdings nur, wenn die Wirksamkeit der Verbindungen mit den verschiedenen Anionen der des Iodids entsprechen. Deshalb wurden die Dipyridiniumsalze mit den verschiedenen Anionen auch im Tiertest untersucht.

Comp	ED ₅₀	LC ₅₀
HGG 12-Cl	0,14 (0,12-0,17)	83,5 (72,9-95,5)
HGG 12-Br	0,12 (0,068-0,22)	47,7 (40,7-56,0)
HGG 12-I	0,23 (0,19-0,26)	84,6 (72,3-98,9)
HGG 12-ClO ₄	0,16 (0,12-0,22)	79,2 (69,2-90,7)
HGG 12-SCN	0,25 (0,21-0,31)	79,0 (73,0-86,0)
HGG 12-NO ₃	0,062 (0,05-0,077)	35,0 (30,0-42,0)
HGG 12-SO ₄	0,11 (0,08-0,14)	59,1 (51,2-68,2)
HGG 42-I	0,075 (0,067-0,084)	68,8 (58,1-81,4)
HGG 42-Cl	0,084 (0,07 -0,102)	69,1 (59,9-79,7)

Tabelle 23: ED₅₀-Werte bei Somanintoxikation und LD₅₀-Werte, jeweils mit ihrem 95%-Vertrauensbereich, von HGG 12 und HGG 42 mit verschiedenen Anionen.

Tabelle 23 zeigt, daß die ED₅₀-Werte von HGG 12 in Abhängigkeit des Anions wesentliche Unterschiede aufweisen. Unterschiede ergeben sich auch in der Eigentoxizität der Verbindungen in Abhängigkeit der Anionen, wobei die deutlich höhere Giftigkeit des Bromids und des Nitrats von HGG 12 auffallen.

Eine befriedigende Erklärung für dieses Verhalten konnte nicht gefunden werden. Dieser Effekt höchst unterschiedlicher Wirksamkeit und Toxizität bei Dipyridiniumsalzen mit verschiedenen Anionen hatte sich bei einigen Salzen des Toxogonins auch schon gezeigt ¹⁵⁾.

4.2. Stabilität

Die Anforderungen an ein Somanantidot für die praktische Anwendung waren:

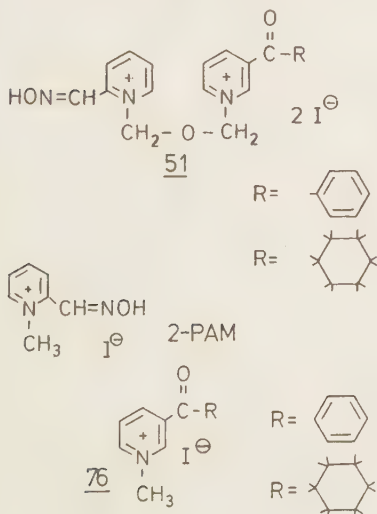
- a) gute Löslichkeit der Verbindung in Wasser, so daß eine therapeutische Dosis in einer 1-2 ml Ampulle untergebracht werden kann, und
- b) daß die Verbindung in Lösung eine ausreichende Stabilität besitzt.

Das Problem der Wasserlöslichkeit der Somanantidote wurde durch die Darstellung der Salze mit verschiedenen Anionen im Prinzip gelöst. Es blieb zu klären, ob die Dipyridiniumsalze in Lösung genügend stabil sind. Dazu wurden Lösungen von HGG 12 und HGG 42 über einen längeren Zeitraum hinweg UV-spektroskopisch vermessen.

Die Untersuchungen in wäßriger Lösung oder in Pufferlösung bei pH 3,3, was dem pH-Wert einer konzentrierten wäßrigen Lösung der Präparate HGG 12 oder HGG 42 entspricht, ergaben, daß im Kurvenverlauf während des Untersuchungszeitraumes von drei Wochen Veränderungen weder in der Lage der Absorptionsmaxima noch in den Extinktionen auftraten.

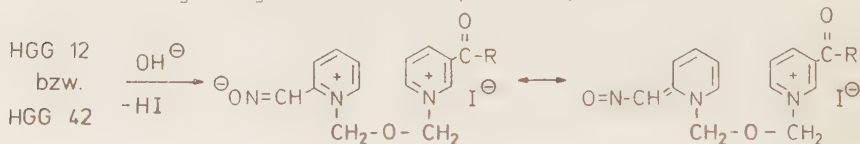
Auch dünnschichtchromatographische Untersuchungen von konzentrierten wäßrigen Lösungen von HGG 12-Cl und HGG 42-Cl zeigen keine Veränderung in einem Zeitraum von vier Wochen auf.

Die UV-Absorptionsbanden in Pufferlösung bei pH 3,3 konnten durch Vergleich mit den UV-Spektren von 2-PAM und den Methiodiden von Phenyl-3-pyridyl-keton 76a und Cyclohexyl-3-pyridyl-keton 76b den Salzstrukturen zugeordnet werden.



Code	$\lambda_{\max}$
HGG 12	296 und 273 nm
HGG 42	302, 276(Schulter) 267 nm
2-PAM	293 nm
<u>76a</u>	268 und 276(Schulter)nm
<u>76b</u>	274(Sch), 268 und 262 nm

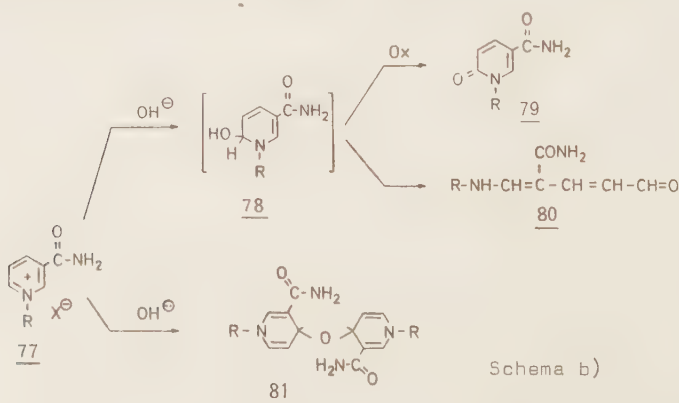
Bei therapeutischer Anwendung gelangen die Salze jedoch in die Blutbahn mit dem physiologischen pH-Wert von 7,4. Deshalb war es auch erforderlich zu überprüfen, ob die Antidote unter diesen Bedingungen noch über längere Zeit stabil sind. Die Spektren von HGG 12 und HGG 42 in Phosphatpuffer pH 7,4 zeigen eine längerwellige Bande bei 356 nm für HGG 12 und 357 nm für HGG 42. Diese Banden könnten der Betainabsorption der Verbindungen zugeordnet werden (Schema a)



Schema a)

51-Betain

oder der Absorption von Produkten, welche durch Einlagerung von Hydroxylionen in Pyridiniumring B entstanden sind. Mono- und diquartäre Pyridiniumsalze, die nur Carbaldoxingruppen als Substituenten enthalten, ergeben bei Zusatz von Base nur Betaine, der Pyridiniumring bleibt intakt ¹³⁶⁾. Dagegen können aber beispielsweise quartäre Nikotinamidsalze 77 bei Umsetzung mit Base eine Vielfalt von Reaktionen eingehen. Eine kleine Auswahl ist in Schema b) wiedergegeben ^{138,139)}.

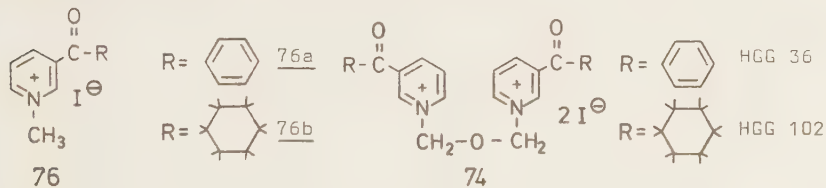


Schema b)

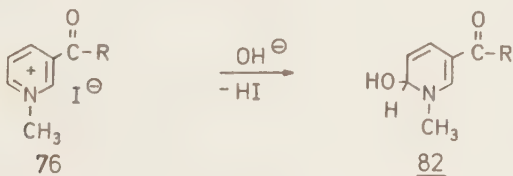
Die dabei entstehenden Reaktionsprodukte absorbieren alle bei längeren Wellenlängen als die ursprünglichen Salze. Analog

können auch quartäre 3-Acylpyridiniumsalze mit Base reagieren, das Strukturelement, welches auch in den Antidot HGG 12 und HGG 42 enthalten ist. Dieses gleichartige Verhalten wird durch Ergebnisse aus der Literatur ¹³⁸⁻¹⁴¹⁾ und aus dem Arbeitskreis bestätigt ¹⁴²⁾.

Um zu entscheiden, ob HGG 12 und HGG 42 bei pH 7,4 nur Be-taine ausbilden, oder ob auch Kerninsertionen nach Schema b) im Pyridiniumring B stattfinden, wurden deshalb unter diesen Bedingungen Spektren von Vergleichssubstanzen ohne Carbaldoxim aufgenommen. Folgende Verbindungen dienten als Vergleich.



Die monoquartären Salze 76a und 76b sind bei pH 7,4 stabil. Erst bei höherer Alkalikonzentration ab etwa pH 9 treten neben den Salzabsorptionen längerwellige Banden auf, bei 342 nm für 76a und bei 328 nm für 76b. Diese Wellenlänge deutet auf eine 1,6-Dihydropyridinstruktur 82 hin ¹³⁹⁾, wobei 76a wegen höherer Konjugation bei der längeren Welle absorbiert.



Die diquartären Salze, HGG 36 und HGG 102, zeigen jedoch schon bei dem pH-Wert von 7,4 Absorptionen im längerwelligeren Bereich.

HGG 36 : <u>Wasser</u> :	268 nm	<u>Puffer pH 7,4</u> :	473, 370 und 288 nm
HGG 102 : <u>Wasser</u> :	274(S), 268 und 262(S) nm	<u>Puffer pH 7,4</u> :	440, 350 und 268 nm

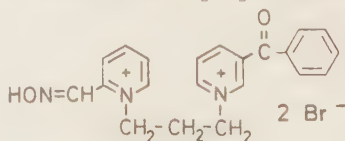
Diese Banden können Kerneinlagerungen entsprechend Schema b) und deren Folgeprodukte wie Pyridonbildung 79 oder Ringöffnungsprodukten 80 zugeschrieben werden ^{138b)}. Für das Vorliegen der beiden letzteren spricht, daß durch Zugabe von Säure die Absorptionsbanden der Ausgangsprodukte nicht wieder erhalten werden. Hier besteht ein Unterschied zu HGG 12 und HGG 42, bei denen die langwelligen Absorptionsbanden im UV-Spektrum bei Zugabe von Säure wieder verschwinden.

Aus der Lage der Absorptionsbanden und dem Verhalten gegenüber Säure kann also gefolgert werden, daß bei HGG 12 und HGG 42 bei pH 7,4 ausschließlich Betainbildung (Schema a) und keine Kerninsertion (Schema b) stattfindet. Eine Erklärung hierfür wäre, daß das Betain sich durch Komplexbildung stabilisiert, und dann Hydroxylionen nicht mehr in den Ring eingelagert werden können. Eine andere Erklärung wäre, daß das Betain dem monoquartären 76 entspricht und analog zu 76 erst bei höheren pH-Werten Einlagerungsprodukte ausbildet.

Die UV-spektroskopische Vermessung der Antidote HGG 12 und HGG 42 bei pH 7,4 zeigt, daß die Substanzen unter diesen Bedingungen zwar nicht stabil sind, ihr Zerfall aber so langsam verläuft, daß dies für die Praxis nicht ins Gewicht fällt. Die Halbwertszeit beträgt etwa 2 Tage. Bei höheren pH-Werten ist die Halbwertszeit des Zerfalls kürzer ¹⁴⁴⁾.

Der Zerfall findet, dem Toxogonin entsprechend ¹³⁶⁾, an der N,O-Acetalbrücke statt. Dafür gibt es zwei Hinweise:

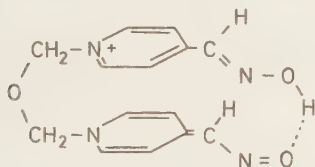
- HGG 37, das Trimethylenanaloge von HGG 12, ist unter den entsprechenden Reaktionsbedingungen stabil



HGG 37

- Aus einem präparativen Ansatz von HGG 12 in Puffer pH 7,4 ließ sich dünnstschichtchromatographisch 2-Pyridin-carbaldoxim und Phenyl-3-pyridyl-keton identifizieren.

Die UV-spektroskopischen Untersuchungen von verdünnten Lösungen von HGG 12 und HGG 42 haben ergeben, daß die Präparate bei pH 7,4 partiell als Betaine vorliegen. HAGEDORN und GÜNDEL ¹⁴³⁾ konnten zeigen, daß die Monobetaine von LÜH 6 (Toxogonin) und TMB-4 in einem relativ großen Konzentrationsbereich, $2 \cdot 10^{-4}$ bis 0,1 molar, als intramolekulare Charge-Transfer-Komplexe (CTK) vorliegen.



Charge-Transfer-Komplex
des LÜH 6-Monobetains

Solche Komplexe besitzen eine extinktionsschwache Absorptionsbande bei etwa 600 nm ¹⁴³⁾.

Prinzipiell nicht auszuschließen war, daß auch die Betaine von HGG 12 und HGG 42 CT-Komplexe zwischen dem Pyridinium-teil des Moleküls und dem Betain ausbilden können. Die fehlende Stabilisierung über eine Wasserstoffbrücke wie in Toxogonin könnte durch die stärkere Positivierung des 3-Acylpyridiniumringes ausgeglichen werden. Deshalb schlossen sich eigene Untersuchungen in dieser Richtung an.

Versuche, das Betain von HGG 12 oder HGG 42 in Substanz zu isolieren, schlugen jedoch fehl. Die Behandlung von konzentrierten wäßrigen Lösungen von HGG 12-Cl oder HGG 42-Cl mit Base führten nur zu dunklen, nicht identifizierbaren Ölen.

Wird jedoch HGG 12-Cl mit der äquimolaren Menge an Natronlauge versetzt, daß eine Konzentration an Betain zwischen 10^{-2} und 0,5 Mol/l entsteht, und wird von dieser Lösung sofort ein UV-Spektrum aufgenommen, so ist bei einer Wellenlänge von 610 nm eine Absorptionsbande zu beobachten mit einer Extinktion von $\log \epsilon = 0,59$.

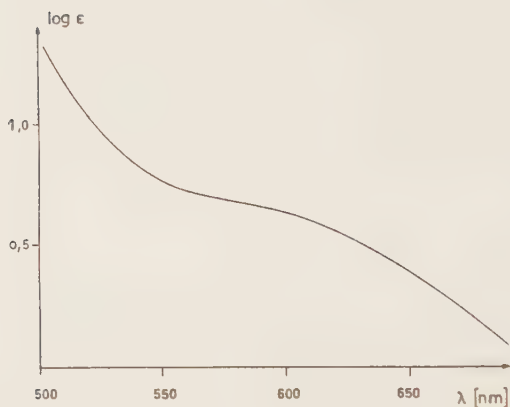
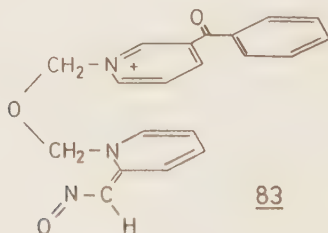


Abbildung 3: Komplexbande des HGG 12-Betains

Diese Wellenlänge entspricht den Absorptionsbanden, welche für CT-Komplexe gefunden wurden (136,143).

Zur Entscheidung, ob ein inter- oder intramolekularer Komplex vorliegt, wurde eine Verdünnungsreihe verschieden molarer Konzentrationen an HGG 12-Betain hergestellt mit entsprechend variiert Schichtdicke, um die schwache Absorption wahrnehmen zu können. Dabei bleibt der Extinktionskoeffizient konstant, das heißt, das Lambert-Beer'sche Gesetz wird erfüllt. Dies ist nur für einen intramolekularen Komplex zu erwarten gemäß 83.



Eine Bande entsprechender Wellenlänge konnte unter diesen Bedingungen für das Betain von HGG 42 nicht beobachtet werden.

Dies schließt aber nicht aus, daß auch HGG 42-Betain als Komplex vorliegen kann. Auch für Toxogonin kann keine Komplexbande gefunden werden, wenn äquimolare Mengen an Pyridiniumsalz und Natronlauge zusammengegeben werden. Eine UV-Absorption bei 620 nm ist nur zu beobachten beim Lösen des kristallinen Monobetains von Toxogonin in Wasser ^{136,143}).

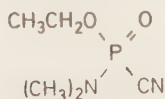
4.3. Pharmakologische Daten.

Mit HGG 12 und HGG 42 sind zwei hochwirksame Antidote bei Somanintoxikation dargestellt worden. Aufgrund ihrer guten Wirksamkeit und ihrer hohen therapeutischen Indizes wurden sie für die Anwendung in der Praxis in Betracht gezogen. Nachdem das Problem der Schwerlöslichkeit der Salze, die als Iodide gewonnen wurden, durch Anionenaustausch gelöst war (vergl. Kap. 4.1.) und sich die Verbindungen in wäßriger Lösung als ausreichend stabil erwiesen hatten (vergl. Kap. 4.2.), konnten weitergehende pharmakologische Untersuchungen der Substanzen folgen. Diese Untersuchungen hatten folgende Ziele:

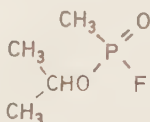
- Am Kleintier sollte die Wirksamkeit der Verbindungen auch gegen andere hochgiftige P-Ester untersucht werden. Es wäre günstig, wenn HGG 12 und HGG 42 gegen eine Vielzahl dieser Gifte wirken würde, da im Vergiftungsfall die Therapie sofort aufgenommen werden muß und somit keine Zeit bleibt festzustellen, welcher P-Ester der Verbindung zugrunde liegt.
- Durch andere Testmethoden und an höheren Tierspezies sollte die Wirksamkeit gegen Soman und andere P-Ester bestätigt werden.
- Schließlich sollte die pharmakologische Wirkung von HGG 12 und HGG 42 am nicht vergifteten Organismus ermittelt werden, um daraus eventuell Informationen über den Wirkmechanismus der Verbindungen zu gewinnen. Die Kenntnis des Angriffspunktes der Antidote im Organismus könnte letztlich zur Entwicklung von noch wirksameren Substanzen führen.

Die pharmakologischen Ergebnisse sind im folgenden in kurzer Form zusammengefaßt.

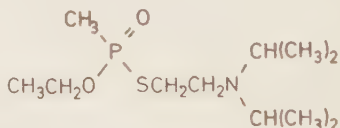
OLDIGES ¹³⁴⁾ bestimmte die ED₅₀-Werte von HGG 12 und HGG 42 gegen andere P-Ester wie Tabun, Sarin, VX und Paraaxon 1 (vergl. S. 1).



Tabun



Sarin



VX

Die ermittelten Werte sind in Tabelle 24 zusammengestellt.

Substanz	Tabun ^{a)}		Sarin ^{b)}		VX ^{c)}		Paraaxon ^{d)}	
	ED ₅₀	TI	ED ₅₀	TI	ED ₅₀	TI	ED ₅₀	TI
HGG 12-I	0,75	112,8	1,0	84,6	7,6	11,1	7,33	11,5
HGG 42-I	0,76	90,5	0,6	110,9	8,5	8,1	-	-

Tabelle 24: ED₅₀-Werte (in Mol/kg·10⁵)¹³⁴⁾ bei Mäusen gegen
a) 3xLD₅₀ Tabun unter Atropinschutz (10 mg/kg) b) 2xLD₅₀ Sarin unter Atropinschutz (10 mg/kg) c) 2xLD₅₀ VX ohne Atropin d) 2xLD₅₀ Paraaxon ohne Atropin.

Die Tabelle zeigt, daß die beiden Präparate, zusammen mit Atropin gegeben, auch gegen andere toxische P-Ester wirksam sind. Gegen VX und Paraaxon hat sich Toxogonin als hervorragendes Antidot bewährt.

Die Wirksamkeit der Verbindungen sollte auch in anderen Testmethoden und an anderen Tierspezies überprüft werden. ERDMANN¹⁴⁴⁾ ermittelt die Wirkung von Somanantidot an narkotisierten Ratten und stellt fest, ob die durch Soman hervorgerufene Atemlähmung durch das Antidot wieder aufgehoben wird. Gemessen werden Aktionspotentiale, welche vom Zwerchfell und vom Nervus phrenikus abgeleitet werden. Die Integration der Aktionspotentiale liefert schließlich für die Gesamtaktivität der einzelnen Ableitungen ein Vergleichsmaß.

Substanz	Konzentration an Antidot	Atmungsaktivität	Überlebensrate
HGG 12	30 μ mol	48	6 von 6
HGG 42	30 μ mol	47	4 von 6

Tabelle 25: Atmungsaktivität (in Prozent des Ausgangswertes) und Überlebensrate mit HGG 12 und HGG 42 nach Somanintoxikation.

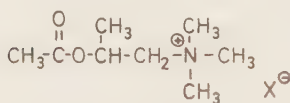
In dieser Testanordnung stehen HGG 12 und HGG 42 in ihrer Wirkung dem HS 3 (s.S.76) nach ¹⁴⁴⁾. Die Applikation von 10 μ Mol/kg HS 3 bewirkt innerhalb von 10 min ein Ansteigen der Atmungsaktivität von 0% nach der Vergiftung auf über 90% des Ausgangswertes, und alle Tiere überleben. Eine befriedigende Erklärung, warum HS 3, mit einem schlechten ED₅₀-Wert (vergl. S. 76), in dieser Testanordnung so wirksam ist, während HGG 12 und HGG 42, mit sehr niederen ED₅₀-Werten, unter den Testbedingungen von ERDMANN weniger gut wirken, konnte nicht gefunden werden.

HGG 12 und HGG 42 wurden von WEGER ¹⁴⁵⁾ in verschiedenen Konzentrationen gegen unterschiedliche Somadosen an Beaglehunden getestet. In dieser Testanordnung erweisen sich die beiden Dipyridiniumsalze auch gegen hohe Giftmengen als außerordentlich wirksam. Überraschenderweise ist dabei die Kombination der beiden Antidote in niedriger Dosierung effektiver bei der Vergiftung durch P-Ester als die Applikation der Einzelsubstanzen in höherer Konzentration. Eine Deutung dieses Sachverhaltes könnte sein, daß die beiden Antidote sich gegenseitig in der Therapie ergänzen, möglicherweise über verschiedene Angriffspunkte im Organismus.

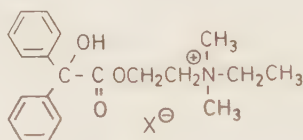
Daher war es von großem Interesse, die Eigenwirkung der Substanzen beziehungsweise ihr Wirkmechanismus bei der Vergiftung mit P-Estern zu untersuchen. Dieses Problem wurde von mehreren Arbeitsgruppen bearbeitet.

D.KUHNEN-CLAUSEN ¹⁴⁶⁾ ermittelte in in vitro Versuchen die cholinerge Wirkung der Präparate am isolierten Längsmuskelseifen des Ileum vom Meerschweinchen. In diesem Test wird die Wechselwirkung der Substanzen mit dem Muskarinrezeptor

überprüft. HGG 12 und HGG 42 haben gegenüber dem ACh-Agonisten Acetyl- β -methyl-cholin eine atropinartige Wirkung und können als kompetitive Antagonisten am Muskarinrezeptor angesehen werden mit einer bedeutend höheren Affinität zum Rezeptor als HS 6^{146b)}. Der atropinartige Effekt ist für HGG 12 günstiger als für HGG 42. Ihre Affinität zum Rezeptor ist aber um drei Zehnerpotenzen geringer als die von Lachesin, Standardvergleichssubstanz in diesem Test^{146b)}. Der atropinartige Effekt der Substanzen kann aber nicht die einzige Ursache für die Wirksamkeit bei Somanintoxikation sein, denn Atropin alleine schützt nicht vor einer Vergiftung durch Soman.



Acetyl- β -methyl-cholin



Lachesin

ERDMANN¹⁴⁴⁾ führte Untersuchungen über den Angriffspunkt der Antidote im cholinergen System an despinalisierten Ratten durch. Gemessen wurde der Einfluß der Dipyridiniumsalze auf die Auswirkungen von Acetylcholin auf Blutdruck und Herzfrequenz der Tiere. Die Erhöhung der herzfrequenzverlangsamenden Wirkung und die Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes werden von ERDMANN damit gedeutet, daß HGG 12 und HGG 42 Hemmstoffe der Nikotinrezeptoren der sympathischen Ganglien darstellen. Für HGG 12 konnte gleichzeitig ein schwacher, atropinartiger Effekt nachgewiesen werden¹⁴⁴⁾.

HELM¹⁴⁷⁾ stellt an narkotisierten Kaninchen nach Infusion von 30 μ Mol HGG 12 eine Bradykardie und einen starken Blutdruckabfall fest und deutet dies mit muskarinartigen Wirkungen des Dipyridiniumsalzes, da der Effekt mit Atropin aufgehoben werden kann.¹⁴⁷⁾ Nach 30 μ Mol HGG 42 wird nur ein Abfall des Blutdruckes beobachtet.

Eine nikotinolytische Wirkung der Dipyridiniumsalze kommt in einem in vitro Versuch von ERDMANN¹⁴⁴⁾ zum Ausdruck. Am chronisch denervierten Rattenzwerchfell werden die durch Acetyl-

cholin oder Dimethyl-phenyl-piperazinium (DMPP) (Konzentration jeweils $1 \times 10^{-5} \text{ M}$) hervorgerufenen Muskelkontraktionen durch HGG 12 und HGG 42 in Konzentrationen von $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ auf die Hälfte des Ausgangswertes reduziert. Die Hemmung des Nikotinrezeptors durch die Dipyridiniumsalze ist dabei völlig reversibel, nach Auswaschen des Präparates wird durch die Agonisten wieder volle Wirkung erzielt ¹⁴⁴⁾.

Zu ähnlichen Befunden kam auch KIRSCH ¹⁴⁸⁾. Er untersuchte die Wirkung der Antidote an isolierten Ganglien des sympathischen Nervensystems. Gemessen wurde der konzentrationsabhängige Einfluß der Substanzen auf die Aktionspotentiale nach präganglionärer Erregung. Die Ableitung der Aktionspotentiale erfolgte postganglionär. Aus den so gewonnenen Dosis-Wirkungskurven ließ sich entnehmen, daß HGG 12 sowohl die muskarinischen wie auch die nikotinischen Rezeptoren zu hemmen in der Lage ist, während HGG 42 nur die Nikotinrezeptoren hemmt. In dieser Versuchsanordnung zeigt Toxogonin beispielsweise keinerlei Hemmwirkung auf die Rezeptoren ¹⁴⁸⁾. Diese Befunde werden auch durch eine kanadische Arbeitsgruppe bestätigt ¹⁴⁹⁾.

Durch ERDMANN ¹⁴⁴⁾ wurde die Reaktivatorleistung von HGG 12 gegenüber Paraoxon-gehemmter AChE und die Hemmwirkung der Substanz auf dieses Enzym überprüft. Die Esterase wird durch $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ Paraoxon in 25 min bis auf etwa 5% der Ausgangsaktivität gehemmt. Die Reaktivatorleistung wird mit einer Antidotkonzentration von 10^{-4} M in Gegenwart von Acetylcholin gemessen. Die Überprüfung der Hemmwirkung auf die AChE von HGG 12 und anderen zum Vergleich erfolgte bei einer Konzentration von 10^{-3} M Antidot. Dabei ergaben sich folgende Werte. ⁵⁵⁾

Substanz	Reaktivatorleistung (% der Ausgangsaktivität)	Hemmung der AChE (% der Normalaktivit.)
HGG 12	16 %	35 %
HS 6	14 %	62 %
HS 3	73 %	64 %
Toxogonin	92 %	74 %

Die Werte der Enzymreaktivierung zeigen, daß 2-Carbaldoxime

wie HGG 12 und HS 6 mit den niedrigeren pK_s -Werten den Verbindungen mit einer Pyridinium-4-carbaldoximgruppe, mit den optimalen pK_s -Werten bei Vergiftung durch Phosphorsäureester ⁶⁹⁾, weit unterlegen sind. Da aber bei Phosphorsäureestern die Positivierung am Phosphoratom höher ist als bei Phosphorsäureestern ²⁻⁴⁾, könnten Pyridinium-2-carbaldoxime durchaus den Phosphonylrest vom nicht gealterten Enzym übernehmen. Da die Phosphonyloxime selbst starke Enzyminhibitoren sind ⁷⁰⁾, wären hier die diquartären Pyridinium-2-carbaldoxime den 4-Isomeren wegen des schnelleren Zerfalls ihrer Phosphonyloxime Überlegen.

Die Hemmwerte auf die AChE zeigen die Richtigkeit der Hypothese, daß die Affinität von Dipyridiniumsalzen der allgemeinen Struktur 28 (vergl. S.36) zur AChE durch Einführung von Carbonylresten in der 3-Stellung des Pyridiniumrings B erhöht wird. HGG 12 hemmt die Esterase in einem stärkeren Maß als beispielsweise HS 3.

Dabei resultierten jedoch Substanzen, die nicht nur eine hohe Affinität zur AChE besitzen, sondern auch eine deutliche Wechselwirkung mit den cholinergen Rezeptoren eingehen. Die Wirkung auf die Rezeptoren von HGG 12 und HGG 42 ist so ausgeprägt, daß die Substanzen eine deutliche Eigenwirkung aufweisen ^{144,148,149)}. Auf diesen pharmakologischen Eigenwirkungen der Substanzen könnte eventuell auch die gute therapeutische Wirksamkeit bei Somanintoxikation beruhen. Durch kompetitive Hemmung schützen sie die nikotinischen Rezeptoren vor dem überschüssigen Acetylcholin. Zusammen mit Atropin gegeben, gewähren sie einen optimalen Schutz vor der endogenen Acetylcholinvergiftung.

Mit der Carbaldoximgruppe könnte darüberhinaus der Phosphonylrest vom nicht gealterten Enzym oder vom ebenfalls phosphorylierten Rezeptor ³⁷⁾ abgelöst werden. Damit könnte an funktionell wichtigen Stellen im Organismus die zum Überleben nötige AChE-Aktivität gewährleistet werden. Nach einer Somanintoxikation erholt sich die AChE in relativ kurzer Zeit spontan ²⁶⁾. Vorstellbar sind auch Ersatzmechanismen, die bei

gehemmtem Enzym wirksam werden wie die Drosselung der ACh-Freisetzung oder die Wiederaufnahme von intaktem Acetylcholin in das Neuron, ein Mechanismus, der bei inhibierter AChE experimentell bestätigt werden konnte (150,151). Mit Dipyridiniumsalzen wie HGG 12 und HGG 42 könnte in effektiver Weise die kritische Phase der Vergiftung überwunden werden, bis eine Adaption stattgefunden hat.

Mit der Darstellung einer Reihe gut wasserlöslicher Salze von HGG 12 und HGG 42 und der Überprüfung der Stabilität der Verbindungen in Lösung konnte die gestellte Aufgabe in vollem Umfang erfüllt werden. Mit HGG 12 und HGG 42 wurden dem Mediziner zwei hochwirksame Gegenmittel bei Intoxikation mit dem toxischen Fluorphosphonsäureester Soman zur Verfügung gestellt. Pharmakologische Tests an verschiedenen Tierspezies und gegen verschiedene P-Ester bestätigen die gute Wirksamkeit der beiden Substanzen. Mit der Untersuchung der Eigenwirkung der Substanzen durch verschiedene Pharmakologen konnten auch einige Anhaltspunkte über den Wirkmechanismus der Dipyridiniumsalze erhalten werden.

C. ZUSAMMENFASSUNG

Phosphor- und Phosphonsäureester mit aktiver Abgangsgruppe inhibieren das für die Nervenreizleitung notwendige Enzym Acetylcholinesterase durch Phosphorylierung. Dadurch kann der Neurotransmitter Acetylcholin nicht mehr gespalten werden, was zu einer "endogenen Acetylcholinvergiftung" mit unter Umständen letalem Ausgang führt.

Für Vergiftungen mit toxischen Phosphorsäureestern steht als kausal wirksames Therapeutikum das im Arbeitskreis entwickelte Toxogonin^R zur Verfügung.

Ungelöst war jedoch das Problem einer Intoxikation mit dem hochtoxischen Phosphonsäureester Soman, einem potentiellen chemischen Kampfstoff. Es war bekannt, daß in vivo diquartäre Pyridiniumsalze wie HS 6 einen Schutzeffekt bei einer Somanvergiftung ausüben, der jedoch zu gering ist, um therapeutisch ausgenutzt zu werden (vergl.S.4). Daraus resultierte die Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit: die Synthese eines für die Praxis verwendbaren Somanantidots mit hoher Wirksamkeit, geringer Eigentoxizität, guter Wasserlöslichkeit und Stabilität in Lösung (S.5).

In Kapitel 1 wurden verschiedene Möglichkeiten der Therapie einer Somanvergiftung diskutiert, wobei drei Ansatzpunkte erfolgversprechend erschienen :

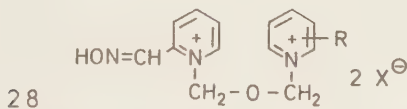
- Schutz der Acetylcholinesterase vor Phosphonylierung,
- Ablösung des Phosphonylrestes von noch nicht gealtertem Enzym,
- Schutz der cholinergen Rezeptoren.

Unter dem Konzept, daß ein Dipyridiniumsalz zur Entfaltung seiner Wirkung am Wirkort, d.h. an der Esterase und/oder an den cholinergen Rezeptoren, gut angepaßt sein muß, folgte eine systematische Variation der Substituenten in Dipyridiniumsalzen zur Ermittlung der optimalen Strukturelemente. Dazu wurden insgesamt 85 verschiedene Salze erstmals dargestellt und pharmakologisch geprüft.

In Kapitel 2.1. wurde mit 5 diquartären Salzen ermittelt, daß Verbindungen, die nur Ketoximreste im Molekül enthalten, wirkungslos sind. Eine Carbaldoximgruppe in 2-Stellung eines Pyridiniumringes von Salzen der Struktur 28 schien unerlässlich zu sein.

Ring A

Ring B

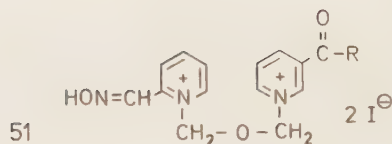


Um den optimalen Substituenten in Ring B von Dipyridiniumsalzen der Struktur 28 herauszufinden, wurden zunächst 14 Substanzen synthetisiert mit Acetoxygruppen (Kap.2.2.), alkoholischen Gruppen (Kap.2.2.) und Säureamidgruppen (Kap.2.4.). Mit diesen Substanzen gelang es zu ermitteln, daß polare Gruppen allein als Substituenten keine Wirkungssteigerung mit sich bringen, sondern daß auch lipophile Anteile im Molekül enthalten sein müssen.

Ist der Rest R in 28 eine Carbonsäureestergruppe in 3-Stellung, resultieren hochwirksame Substanzen. Dazu wurden 13 Nikotinsäureester dargestellt und zu 11 diquartären Salzen umgesetzt. Die Wirkung ist abhängig vom Kohlenwasserstoffrest des Esters, wirksam sind nur Verbindungen mit einem Alkylrest (S. 41).

Werden die bis dahin für gute Wirksamkeit als notwendig herausgearbeiteten Strukturelemente, Carbaldoxim- und Carbonsäureestergruppe in einem Ring zusammengebracht zu HGG 66, dann ist auch mit einem monoquartären Pyridiniumsalz eine Schutzwirkung gegen Soman zu erzielen (S. 48).

Der Substituent in Ring B von 28, ein Acylrest in 3-Stellung, führt nochmals zu einer beträchtlichen Wirkungssteigerung, wobei die Carbonylgruppe sowohl durch aliphatische wie auch durch aromatische Reste substituiert sein kann. Dies wird mit 18 Salzen mit aliphatischen und 6 Salzen mit aromatischen Acylrest belegt.



Bei 51 mit aliphatischen Resten R konnte eine strenge Struktur-Wirkungsbeziehung aufgestellt werden. Die Wirksamkeit steigt mit zunehmender Kettenlänge an, durchläuft ein Maximum und fällt wieder ab. Das Wirkungsoptimum liegt beim Hexylrest (HGG 70, S.63).

Mit den Salzen der Struktur 51 sind erstmals Substanzen dargestellt worden, welche sich aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit für den therapeutischen Einsatz eignen (S.61 und 62).

Zur Überprüfung, ob die optimale Struktur in 51 gefunden war, wurden 13 Dipyridiniumsalze synthetisiert, die in Ring B keine Acylgruppe besitzen oder bei denen die Acylgruppe in 2- oder 4-Stellung steht oder wo die Acylgruppe nicht direkt mit dem Ring verbunden ist. Damit konnte gezeigt werden, daß die Anordnung des Substituenten R in 51 optimal ist (Kap.3.1.).

Die Variation der die beiden Pyridinringe verbindenden Brücke wurde mit 6 weiteren Substanzen getestet. Es resultierten dabei teilweise hochwirksame Substanzen, doch andere Brücken als die dreigliedrige N,O-Acetalbrücke führten immer zu toxischeren Präparaten (S.76).

In Kapitel 3.3. wurde schließlich untersucht, ob die 2-Carbaldoximgruppe in 51 essentiell ist. Resultat: Auch Verbindungen mit Carbaldoximgruppe in 3- oder 4-Stellung in Ring A sind wirksam (S.78). Ferner sollte geklärt werden, ob überhaupt eine Aldoximgruppe in 51 nötig ist. Die Beantwortung der Frage war nur möglich, nachdem reaktive monoquartäre Zwischenverbindungen aus Pyridin, 2-,3-,4-Methylpyridin, 2,4-Dimethylpyridin und 4-tert. Butylpyridin mit 1,1'-Dichlordimethylether isoliert werden konnten (S.83). Aus der Umsetzung dieser Z-Produkte mit 3-Acylpyridinen ergaben sich teilweise hochwirksame Verbindungen (z.B. HGG 65,S.84), die zum Teil in der Wirksamkeit den Salzen mit einer 2-Carbaldoximgruppe überlegen sind.

Mit der Darstellung von hochwirksamen Antidotem war das erste Ziel der Arbeit erreicht worden. Aus der Reihe der sehr gut wirksamen Präparate der Struktur 51 wurden HGG 12 (R = Phenyl) und HGG 42 (R = Cyclohexyl) für den möglichen Einsatz in der Praxis ausgewählt. Für die praktische Anwendung waren die Präparate jedoch zu schlecht wasserlöslich. Das Problem konnte durch Anionenaustausch gelöst werden. Dazu wurden sechs neue Salze von HGG 12 und 2 Salze von HGG 42 dargestellt, von denen einige die notwendige Wasserlöslichkeit aufweisen (S.91).

UV-Spektroskopische Untersuchungen ergaben für HGG 12 und HGG 42 eine ausreichende Stabilität in Lösung. Darüberhinaus konnte nachgewiesen werden, daß das Betain von HGG 12 in einem Konzentrationsbereich von 0,5-0,01 Mol/l als intramolekularer Charge-Transfer-Komplex vorliegt (S.98).

Untersuchungen durch Pharmakologen ergaben Wirksamkeit von HGG 12 und HGG 42 an verschiedenen Tierarten und gegen verschiedene Phosphonsäureester. Die Dipyridiniumsalze besitzen eine hohe Affinität zur Acetylcholinesterase und zu den cholinergen Rezeptoren.

D. EXPERIMENTELLER TEIL

Vorbemerkungen

Die Elementaranalysen wurden von der organisch-analytischen Abteilung des Chemischen Laboratoriums der Universität Freiburg durchgeführt.

Zu den dünnschichtchromatographischen Untersuchungen der Pyridinbasen fanden Kieselgel-Folien der Firma WOELM (Kieselgel F254/366) mit Acetonitril als Laufmittel Verwendung (KG/A). Zur DC-Reinheitskontrolle der Pyridiniumsalze dienten Cellulose-Folien der Firma MACHEREY, NAGEL und Co. (MN-Polygram, Cel 300/UV) unter Verwendung von 1-Butanol-Eisessig-Wasser im Verhältnis 60:20:20 als Laufmittel (Cell/BEW).

Die Infrarot-Spektren wurden auf einem "Infracord 137 (NaCl)" der Firma PERKIN-ELMER aufgenommen.

Bei den ^1H -NMR-Spektren handelt es sich, soweit nicht anders angegeben, um 60 MHz- ^1H -NMR-Spektren, aufgenommen auf einem Varian A 60. 90 MHz- ^1H -NMR-Spektren stammen von einem Varian EM 390.

Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte auf einem DMR 21 der Firma CARL ZEISS.

Die Schmelzpunktsbestimmungen der festen Pyridinbasen wurden mit einem FP 1 der Firma METTLER (Aufheizgeschwindigkeit $2^\circ\text{C} / \text{min}$) durchgeführt. Zur Bestimmung der Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte der Pyridiniumsalze diente ein Fus-O-mat der Firma HERAEUS (Aufheizgeschwindigkeit $10^\circ\text{C} / \text{min}$), wobei der Temperaturverlauf durch einen angeschlossenen Kompensationsschreiber METRAWATT-Servogor kontrolliert wurde.

Z-2 1-Chlormethoxymethyl-2-hydroximinomethyl-pyridiniumchlorid⁶⁷⁾

Zu einer unter Erwärmen hergestellten Lösung aus 30,5 g (0,25 Mol) 2-Pyridincarbaldoxim in 500 ml wasserfreiem Chloroform gibt man bei 40°C tropfenweise unter Rühren 31,6 g (0,275 Mol) 1,1'-Dichlordimethylether, gelöst in 150 ml wasserfreiem Chloroform, und rührt nach beendeter Zugabe 4 h bei 40°C und über Nacht bei Raumtemperatur nach. Der Niederschlag wird abgesaugt, mehrfach mit wasserfreiem Ethanol und Ether gewaschen und im Vakuum (0,2 Torr) bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 45,5 g (77%) (Lit⁶⁷⁾: 86%) Feines grau-violettes Kristallpulver.

Schmp. 136-138°C (Zers.) (Lit⁶⁷⁾: 138-140°C/Zers.)

DC (Cell/BEW): $R_F = 0,8$

Das gut getrocknete Produkt kann unter Vakuum im Kühlschrank mehrere Wochen unzersetzt aufbewahrt werden.

Z-3 1-Chlormethoxymethyl-3-hydroximinomethyl-pyridiniumchlorid⁶⁷⁾

12 g (0,1 Mol) 3-Pyridincarbaldoxim werden in 100 ml trockenem 2-Butanon gelöst und bei 0°C tropfenweise mit 57,5 g (0,5 Mol) 1,1'-Dichlordimethylether in 100 ml wasserfreiem 2-Butanon versetzt. Ein Nachrühren des Reaktionsgemisches unter Feuchtigkeitsausschluß bei 0°C (8 h) und über Nacht bei Raumtemperatur vervollständigt die Reaktion. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig wasserfreiem Ethanol und mit Ether gewaschen und im Vakuum (0,2 Torr) bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 15,2 g (64%) (Lit⁶⁷⁾: 61%) Farbloses Kristallpulver.

Schmp. 149-151°C (Zers.) (Lit⁶⁷⁾: 151,5-152°C)

DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$ (Lit⁶⁷⁾: 0,6)

Z-4 1-Chlormethoxymethyl-4-hydroximinomethyl-pyridiniumchlorid⁶⁷⁾

46 g (0,4 Mol) 1,1'-Dichlordimethylether in 100 ml trockenem 2-Butanon gibt man bei Raumtemperatur tropfenweise unter Rühren zu einer Lösung von 12 g (0,1 Mol) 4-Pyridincarbaldoxim in 250 ml wasserfreiem 2-Butanon. Das Reaktionsgemisch wird dann 15 h bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt und anschließend der farblose Niederschlag abgesaugt, mit wenig wasserfreiem Ethanol und mehrfach mit trockenem Ether gewaschen und im Vakuum (0,2 Torr) bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 17,6 g (74%) (Lit⁶⁷): 80% Farbloses Kristallpulver
Schmp 140-142°C (Zers.) (Lit⁶⁷): 141-143°C/Zers.)
DC (Cell/BEW): $\underline{R}_F$ = 0,6 (Lit⁶⁷): 0,58)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der isomeren
Pyridyl-ethanonoxime 26 **AV 1**

Eine Lösung von 4,2 g (60 mMol) Hydroxyl-ammoniumchlorid in 50 ml Wasser, mit Soda auf pH 7 abgepuffert, wird mit 6,05 g (50 mMol) Pyridyl-ethanonoxim in 10 ml Ethanol versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Den nach Abkühlen ausgefallenen Niederschlag saugt man ab und kristallisiert ihn aus Wasser unter Zusatz von wenig Ethanol um.

2-Pyridyl-ethanonoxim 26a ¹⁵²⁾

Ausbeute: 6 g (88%) Farblose Kristalle. Schmp. 121°C (Wasser/Ethanol) (Lit¹⁵²): 121°C) DC (KG/A): $\underline{R}_F$ = 0,4

3-Pyridyl-ethanonoxim 26b ¹⁵³⁾

Ausbeute: 6,1 g (89%) Farblose Kristalle. Schmp. 118°C (Wasser/Ethanol) (Lit¹⁵³): 116-117°C) DC (KG/A): $\underline{R}_F$ = 0,3

4-Pyridyl-ethanonoxim 26c ¹⁵⁴⁾

Ausbeute: 5,9 g (87%) Farblose Kristalle. Schmp. 139-140°C (Wasser/Ethanol) (Lit¹⁵⁴): 142°C) DC (KG/A): $\underline{R}_F$ = 0,2

2,2'-Di(1-hydroximinoethyl)-1,1'-oxydimethylen-di(pyridinium-chlorid) **HGG 7**

1,35 g (10 mMol) 2-Pyridyl-ethanonoxim 26a) und 1,15 g (10 mMol) 1,1'-Dichlordimethylether werden in 60 ml trockenem Chloroform unter Feuchtigkeitsausschluß bei 60°C während 8 h gerührt. Den nach Abkühlen des Reaktionsgemisches ausgefallenen Feststoff saugt man ab und wäscht mit wenig wasserfreiem Ethanol und mit Ether nach. Ausbeute: 3 g (79%) Farbloses Kristallpulver.

Schmp. 155-157°C (Wasser/Ethanol) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,4$
 $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 2,25(\text{s}, 6 \text{ H}, 2 \times \text{CH}_3)$ 6,25
 (s, 4 H, $\text{N-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-O}$), 8,05-9,5(m, 8 H, Pyridinium-H), 12,57
 (s, 2 H, $2 \times \text{NOH}$).

Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (387,3) Nr. 9667(CH), 9696(N), H3555(Cl)

Ber.	C	49,62	H	5,20	Cl	18,31	N	14,47
------	---	-------	---	------	----	-------	---	-------

Gef.	C	49,41	H	5,19	Cl	18,11	N	14,47
------	---	-------	---	------	----	-------	---	-------

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Quaternierung von Pyridin- derivaten mit dem reaktiven Zwischenprodukt Z-2

AV 2

Eine Lösung von 6 g(40 mMol) trockenem Natriumiodid in 80 ml wasserfreiem Aceton oder Acetonitril wird mit 2,4 g(10 mMol) 1-Chlormethoxymethyl-2-hydroximinomethyl-pyridiniumchlorid (Z-2) und 10 mMol der zu quaternierenden Pyridinbase versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluß 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Man saugt den Feststoff ab, wäscht mehrfach mit wasserfreiem Aceton nach und trocknet das Rohprodukt, das nach Umkristallisieren aus Wasser oder Wasser/Ethanol-Gemischen unter Zusatz von Aktivkohle das diquartäre Salz liefert. Die Reinsubstanz wird im Vakuum (0,2 Torr) bei 50°C getrocknet.

2-(1-Hydroximinoethyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen- di(pyridiniumiodid)

HGG 30

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 2 in Acetonitril als Lösungsmittel. Ausbeute: 3,2 g(57%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 163-165°C(Zer.) (Wasser) DC (Cel/BEW): $R_F = 0,6$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 2,30(\text{s}, 3 \text{ H}, \text{CH}_3)$, 6,35 und 6,5(jeweils:s, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{-O}$), 7,9-9,75(m, 9 H, Methin-H und Pyridinium-H), 12,75(s, 1H, Ketoxim-H), 13,38(s, 1H, Aldoxim-H).

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (556,2) Nr. 11442(CH), 11435(N), H4084(I)

Ber.	C	32,39	H	3,26	I	45,64	N	10, 07
------	---	-------	---	------	---	-------	---	--------

Gef.	C	32,51	H	3,44	I	45,65	N	10,31
------	---	-------	---	------	---	-------	---	-------

3-(1-Hydroximinoethyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 28

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 2(S. 113) in Aceton als Solvens. Ausbeute: 4,4 g(79%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 129-131°C(Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO,TMS): $\delta = 2,37(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$, 6,43 und 6,57(jeweils:s, 2H, N-CH₂-O), 8,05-9,8(m, 9H, Methin-H und Pyridinium-H), 12,27(s, 1H, Ketoxim-H), 13,4(s, 1H, Aldoxim-H).

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (556,2) Nr. 11340(CH), 11541(N), H4060(I)

Ber.	C	32,39	H	3,26	I	45,64	N	10,07
Gef.	C	32,47	H	3,58	I	45,80	N	9,99

4-(1-Hydroximinoethyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 8

Die Darstellung gelingt nach der Vorschrift AV 2(S.113) in Aceton als Solvens. Ausbeute: 5,05 g(91%) Orange Kristalle.

Schmp. 139-141°C(Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO,TMS): $\delta = 2,26(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$, 6,25 und 6,45(jeweils:s, 2H, N-CH₂-O), 7,75-9,5(m, 9H, Methin-H und Pyridinium-H), 12,79(s, 1H, Ketoxim-H), 13,17(s, 1H, Aldoxim-H).

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (556,2) Nr. 18660(CHN), H6160(I)

Ber.	C	32,39	H	3,26	I	45,64	N	10,07
Gef.	C	32,72	H	3,16	I	45,75	N	9,96

4-(1-Hydroximinoethyl)-4'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimezhylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 6

In 50 ml wasserfreiem Aceton werden 3 g(20 mMol) Natriumiodid, 1,2 g(5 mMol) Z-4 und 0,7 g(5 mMol) 26c 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann saugt man ab, wäscht mit Aceton und kristallisiert um. Ausbeute: 1,6 g(59%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 179-181°C(Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (556,2) Nr. 16648(CHN), H5537(I)

Ber.	C	32,39	H	3,26	I	45,64	N	10,07
Gef.	C	32,77	H	3,10	I	45,66	N	10,11

Essigsäure-2-pyridylmethylester 29a ⁷⁴⁾

Die Verbindung wird nach einer Literaturvorschrift¹⁵⁵⁾ aus 10,9 g (0,1 Mol) 2-Pyridylmethanol und 10,2 g (0,1 Mol) Essigsäureanhydrid mit 10 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure als Katalysator dargestellt. Ausbeute: 10,3 g (68%) Farblose Flüssigkeit.

Sdp. 52°C / 0,1 Torr (Lit.⁷⁴⁾ : 112-117°C / 5 Torr)

$n_D^{22} = 1,5001$ (Lit.⁷⁴⁾ : $n_D = 1,4969$ DC (KG/A): $R_F = 0,4$

IR-Spektrum (Flüssig): 1725 cm⁻¹ (C=O, Ester)

Essigsäure-3-pyridylester 30a ¹⁵⁶⁾

Die Darstellung gelingt analog der obigen Vorschrift aus 9,5 g (0,1 Mol) 3-Pyridinol und 10,2 g (0,1 Mol) Essigsäureanhydrid. Ausbeute: 7,9 g (58%) Farblose Flüssigkeit.

Sdp. 95-96°C / 14 Torr (Lit.¹⁵⁶⁾ : 43-44°C / 0,2 Torr)

$n_D^{22} = 1,4998$ DC (KG/A): $R_F = 0,4$

IR-Spektrum (Flüssig): 1730 cm⁻¹ (C=O, Ester)

Umsetzung von Z-2 mit Essigsäure-3-pyridylester 28a

Die Umsetzung erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S.113) in Aceton als Solvens.

Ausbeute (Rohprodukt): 4,7 g (84%) Gelbes Kristallpulver.

DC-Untersuchung des Rohproduktes (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

IR-Spektrum des Rohproduktes (KBr): 1730 cm⁻¹ (C=O, Ester)

Die Verbindung zersetzt sich beim Umkristallisieren aus Wasser.

DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$ und 0,4

Umsetzung von Z-2 mit Essigsäure-2-pyridylmethylester 28b

Die Umsetzung erfolgte nach der Vorschrift AV 2 (S.113) in Aceton als Lösungsmittel.

Ausbeute (Rohprodukt): 4,5 g (79%) gelbes Kristallpulver.

DC-Untersuchung des Rohproduktes (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

IR-Spektrum des Rohproduktes 28a (KBr): 1725 cm^{-1} (C=O, Ester)
 Beim Umkristallisieren des Rohproduktes 28a aus Wasser erfolgt Zersetzung. Die nach Abkühlen isolierten gelben Kristalle weisen im IR-Spektrum keine Esterbande mehr auf. Laut Elementaranalyse handelt es sich bei dem isolierten Salz um HL 13-I.

2-Hydroximinomethyl-2'-hydroxymethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid) HL 13-I

Schmp. $128-130^{\circ}\text{C}$ (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $\underline{R}_F = 0,5$

Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (529,1) Nr. 10339(CH), 10400(N), H3730(I)

Ber.	C 31,78	H 3,24	I 47,97	N 7,94
Gef.	C 31,94	H 3,36	I 47,70	N 8,42

4-Hydroximinomethyl-3'-hydroxy-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumchlorid)-hydrat

HGG 1

Eine Suspension aus 2,4 g (10 mMol) Z-4 und 1,4 g (15 mMol) frisch aus Benzol umkristallisiertem 3-Pyridinol in 70 ml wasserfreiem Acetonitril wird bei 40°C unter Feuchtigkeitsausschluß 15 h gerührt, der resultierende Niederschlag nach Abkühlen abgesaugt und mit wenig wasserfreiem Ethanol und mehrfach mit Ether gewaschen. Ausbeute: 2,1 g (60%) Farbloses Kristallpulver.

Schmp. $240-242^{\circ}\text{C}$ (Zers.) (Ethanol/Wasser) DC (Cell/BEW): $\underline{R}_F = 0,4$

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ (350,2) Nr. 8930(CH), 8634(N) H3375(Cl)

Ber.	C 44,58	H 4,89	Cl 20,24	N 12,05
Gef.	C 44,91	H 4,84	Cl 20,09	N 12,45

3-Pyridylmethanol und Essigsäure-3-pyridylmethylester ⁷⁷⁾

Nach einer Patentvorschrift ⁷⁷⁾ werden 21,6 g (0,2 Mol) 3-Aminomethylpyridin in 24 g Eisessig und 80 ml Wasser gelöst und bei 0°C tropfenweise 13,8 g (0,2 Mol) Natriumnitrit

in 25 ml Wasser zugegeben. Nach beendeter Zugabe läßt man noch 1 h bei 0°C und 3 h bei Raumtemperatur nachrühren. 1 h Rühren bei 70°C unter Einleiten von Kohlendioxid vervollständigt die Reaktion. Nach Abkühlen wird mit Kaliumcarbonat neutralisiert, mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum liefert die fraktionierte Destillation als erste Fraktion Essigsäure-3-pyridylmethylester, welcher bei 62-64°C und 0,3 Torr siedet. Der Siedepunkt von 3-Pyridylmethanol liegt bei 82-83°C und 0,3 Torr.

Essigsäure-3-pyridylmethylester: Ausbeute: 4,9 g(16%) Farblose Flüssigkeit

Sdp. 62-64°C / 0,3 Torr (Lit⁷⁷) : 119°C / 12 Torr)

DC (KG/A): $R_F = 0,4$ $n_D^{22} = 1,5114$

IR-Spektrum (Flüssig) : 1740 cm^{-1} (C=O, Ester)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl_3 , TMS) : $\delta = 2,13(\text{s}, 3 \text{ H}, \text{CH}_3)$, 5,18 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 7,2-8,05(m, 4 H, Pyridin-H).

3-Pyridylmethanol: Ausbeute: 9,65 g(44%) Farblose Flüssigkeit.

Sdp. 82-83°C / 0,3 Torr (Lit⁷⁷) : 145°C / 16 Torr)

DC (KG/A): $R_F = 0,2$ $n_D^{22} = 1,5442$

¹H-NMR-Spektrum (CDCl_3 /TMS): $\delta = 4,73(\text{s}, 2 \text{ H}, \text{CH}_2\text{-O})$, 6,20 (s, 1 H, OH), 7.10-7,95(m, 4 H, Pyridin-H).

2-Hydroximinomethyl-3'-hydroxymethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 3

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV 2 (S.113) in trockenem Aceton als Solvens.

Ausbeute: 4,75 g(90%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 109-111°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,4$

¹H-NMR-Spektrum (D_6 DMSO, TMS): $\delta = 4,72(\text{s}, 2 \text{ H}, \text{CH}_2\text{-O})$, 5,80(s, 1 H, OH), 6,30 und 6,65(jeweils s, 2 H, N- $\text{CH}_2\text{-O}$), 8,10-9,65(m, 9 H, Methin-H und Pyridinium-H), 13,35(s, 1 H, NOH).

Analyse: $C_{14}H_{17}I_2N_3O_3$ (529,1) Nr. 16759(CHN), H5605(I)
 Ber. C 31,78 H 3,24 I 47,97 N 7,94
 Gef. C 31,71 H 3,03 I 47,88 N 7,80

2-Hydroximinomethyl-4'-hydroxymethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)-hydrat

HGG 4

3 g(20 mMol) Natriumiodid und 1,2 g(5mMol) Z-2 werden in 200 ml wasserfreiem Aceton gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 15 min saugt man das ausgeschiedene Natriumchlorid ab, versetzt das Filtrat mit 0,55 g(5 mMol) 4-Pyridylmethanol und rührt noch 5 h bei Raumtemperatur unter Ausschluß der Luftfeuchtigkeit. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und zur Reinigung umkristallisiert.

Ausbeute: 1,2 g(45%) Dunkelgelbes Kristallpulver.

Schmp. 116-118°C (Zers.) (Ethanol/Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F=0,5$

Analyse: $C_{14}H_{17}I_2N_3O_3 \times H_2O$ (574,2) Nr. 17153(CHN), H5738(I)
 Ber. C 30,72 H 3,50 I 46,39 N 7,68
 Gef. C 30,67 H 3,24 I 45,89 N 7,60

4-(2-Hydroxyethyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 5

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV 2 (S.113) in wasserfreiem Aceton als Solvens.

Ausbeute: 4,6 g(84%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 142-144°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F=0,5$

1H -NMR-Spektrum ($[D_6]DMSO$, TMS): $\delta = 3,1(t, J=3 \text{ Hz}, 2 \text{ H}, CH_2-CH_2-O)$, $3,75(t, J=3 \text{ Hz}, 2 \text{ H}, CH_2-\underline{CH_2}-O)$, $4,55(s, 1 \text{ H}, OH)$, $6,25$ und $6,45$ (jeweils s, 2 H, $N-CH_2-O$), $8,05-9,65(m, 9 \text{ H}, \text{Methin-H und Pyridinium-H})$, $13,30(s, 1 \text{ H}, NOH)$.

Analyse: $C_{15}H_{19}I_2N_3O_3$ (543,2) Nr. 16693(CHN), H5555(I)
 Ber. C 33,17 H 3,53 I 46,73 N 7,74
 Gef. C 32,95 H 3,47 I 46,91 N 7,44

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von acylierten
Aminopyridinen 36

AV 3

1,9g (20 mMol) des entsprechenden Aminopyridins werden in 15 ml wasserfreiem Pyridin gelöst und tropfenweise mit 20 mMol des Carbonsäurechlorids versetzt, wobei sich die Lösung erwärmt. Nach Beendigung der Zugabe erhitzt man die Reaktionslösung noch 1 h unter Rückfluß und destilliert das überschüssige Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand in 100 ml Wasser auf und neutralisiert mit verdünnter Sodalösung. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mehrfach mit kaltem Wasser gewaschen und zur Reinigung aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

N-(3-Pyridyl)-pivaloylamid 36a

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 3 aus 3-Aminopyridin und 2,4 g (20 mMol) Pivaloylchlorid.

Ausbeute: 1,65 g (46%) Farblose Kristalle.

Schmp. 131°C (Ethanol/Wasser) DC (KG/A): $R_F = 0,2$

Analyse: $C_{10}H_{14}N_2O$ (178,2) Nr. 16689 (CHN)

Ber. C 67,39 H 7,92 N 15,72

Gef. C 67,07 H 8,05 N 15,83

N-(2-Pyridyl)-benzamid 36b ¹⁵⁷⁾

Die Darstellung gelingt nach der Vorschrift AV 3 aus 2-Aminopyridin und 2,8 g (20 mMol) Benzoylchlorid.

Ausbeute: 3,35 g (85%) Farblose Kristalle.

Schmp. 82°C (Ethanol/Wasser) (Lit.¹⁵⁷⁾: 82-83°C)

DC (KG/A): $R_F = 0,5$

N-(3-Pyridyl)-benzamid 36c ¹⁵⁸⁾

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 3 aus 3-Aminopyridin und 2,8 g (20 mMol) Benzoylchlorid.

Ausbeute: 3,4 g (86%) Farblose Kristalle.

Schmp. 120°C (Wasser/Ethanol) (Lit.¹⁵⁸⁾: 119°C)

DC (KG/A): $R_F = 0,2$

N-(4-Pyridyl)-benzamid 36d 159)

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 3 (S.119) aus 4-Aminopyridin und 2,8 g (20 mMol) Benzoylchlorid.

Ausbeute: 3,2 g (81%) Farblose Nadeln.

Schmp. 211°C (Wasser/Ethanol) (Lit.159): 202°C)

DC (KG/A): $R_F = 0,1$

2-Hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-3'-pivaloylamino-di(pyridiniumiodid)

HGG 11

Die Darstellung gelingt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S.113) in wasserfreiem Aceton als Lösungsmittel.

Ausbeute: 3 g (50%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 129-131°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO, TMS): $\delta = 1,4(\text{s}, 9 \text{ H}, \text{C}(\text{CH}_3)_3)$, 6,35 und 6,50 (jeweils s, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{-O}$), 8,15-9,95(m, 9 H, Methin-H und Pyridinium-H), 10,5(s, 1 H, NH-CO), 13,35(s, 1 H, NOH).

Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (598,2) Nr. 9978(CH), 16645(N),
H3653(I)

Ber.	C	36,14	H	4,04	I	42,43	N	9,37
Gef.	C	35,94	H	4,16	I	42,45	N	9,14

2-Benzoylamino-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 84

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 2 (S.113) in trockenem Aceton als Solvens.

Ausbeute: 4,7 g (76%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 129-131°C (Zers.) (Wasser) DC(Cell/BEW): $R_F = 0,8$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO, TMS): $\delta = 6,37$ und $6,51$ (jeweils: s, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{-O}$), 7,0-9,50(m, 15 H, Methin-H, NH-CO , Pyridinium-H und Aromaten-H), 13,27(s, 1 H, NOH).

Analyse: $C_{20}H_{20}I_2N_4O_3$ (618,2) Nr. 17807(CHN), H5922(I)

Ber.	C	38,85	H	3,26	I	41,06	N	9,06
Gef.	C	38,76	H	3,02	I	41,02	N	8,84

3-Benzoylamino-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 10

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 2 (S.113) in wasserfreiem Aceton als Solvens.

Ausbeute: 3,6 g(58%) Gelbe Nadeln.

Schmp. 173-175°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

1H -NMR-Spektrum ($[D_6]$ DMSO,TMS): $\delta = 6,40$ und $6,55$ (jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), 7,35-9,95(m, 14 H, Methin-H, Pyridinium-H und Aromaten-H), 11,35(s, 1 H, NH-CO), 13,30(s, 1 H, NOH).

Analyse: $C_{20}H_{20}I_2N_4O_3$ (618,2) Nr. 16642(CHN), H5575(I)

Ber.	C	38,85	H	3,26	I	41,06	N	9,06
Gef.	C	38,82	H	3,02	I	41,08	N	9,00

4-Benzoylamino-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 13

Die Synthese gelingt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S.113) in trockenem Aceton als Lösungsmittel.

Ausbeute: 4,4 g(71%) Gelbe Schuppen.

Schmp. 155-157°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,5$

1H -NMR-Spektrum ($[D_6]$ DMSO,TMS): $\delta = 6,19$ und $6,52$ (jeweils s, 2 H, N-CH₂-O), 7,5-9,8(m, 14 H, Methin-H, Pyridinium-H und Aromaten-H), 11,95(s, 1 H, NH-CO), 13,25(s, 1 H, NOH).

Analyse: $C_{20}H_{20}I_2N_4O_3$ (618,2) Nr. 16692(CHN), H5556(I)

Ber.	C	38,85	H	3,26	I	41,06	N	9,06
Gef.	C	38,65	H	3,07	I	41,01	N	8,90

N-(3-Pyridyl)-benzolsulfonamid 36e¹⁶⁰⁾

Zu einer Lösung von 2,35 g (25 mmol) 3-Aminopyridin in 10 ml wasserfreiem Pyridin werden unter Rühren 4,4 g (25 mmol) Benzolsulfochlorid gegeben. Nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur und anschließend 30 minütigem Rühren unter Rückfluß gießt man die Reaktionslösung auf 50 g zerstoßenes Eis, saugt das ausgefallene Festprodukt ab, wäscht mit Wasser nach und kristallisiert aus wässrigem Ethanol um. Ausbeute: 4,93 g (84%) Farblose Nadeln.

Schmp. 192°C (Ethanol/Wasser) (Lit.:¹⁶⁰⁾ 189°C) DC (KG/A): $R_F = 0,3$
Analyse: $C_{11}H_{10}N_2O_2S$ (234,3) Nr. 17163 (CHN)

Ber. C 56,39 H 4,30 N 11,96

Ber. C 56,48 H 4,18 N 12,12

1-Methyl-3-phenylsulfonylamino-pyridiniumiodid-hydrat 39

5,1 g (22 mmol) N-(3-Pyridyl)-benzolsulfonamid 36e und 3,2 g (22 mmol) Methyljodid werden in 40 ml wasserfreiem Acetonitril unter Feuchtigkeitsausschluß bei 60°C 15 h gerührt. Nach Abkühlen saugt man den Niederschlag ab, wäscht mit Aceton nach und kristallisiert aus Ethanol und wenig Wasser unter Zusatz von Aktivkohle um. Ausbeute: 6,1 g (70%) Farblose Kristalle.

Schmp. 162-164°C (Ethanol/Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,8$
Analyse: $C_{12}H_{13}IN_2O_2S \times H_2O$ (394,2) Nr. 19083 (CHN), H6335(I)

Ber. C 36,56 H 3,83 I 32,19 N 7,11

Gef. C 36,82 H 3,88 I 32,19 N 6,98

pK_s -Wert-Bestimmung durch potentiometrische Titration nach ALBERT und SERJEANT⁸⁴⁾: $pK_s = 4,2$

2-Hydroximino-N-methyl-1,1'-oxydimethylen-3'-phenylsulfonyl-amino-di(pyridiniumiodid)

HGG 17

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S.113) in Aceton als Solvens.

Ausbeute: 4,4 g (67%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 156-158°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, TMS): $\delta = 6,27$ und $6,37$ (jeweils: s, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{-O}$), $7,3\text{--}9,65$ (m, 15 H, Methin-H, NH-SO_2 , Pyridinium-H und Aromaten-H), $13,32$ (s, 1 H, NOH).

Analyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (634,3) Nr. 10627(CH), 11567(N),
H3814(I)

Ber.	C	34,87	H	3,08	I	38,79	N	8,56
Gef.	C	35,16	H	3,14	I	38,63	N	8,73

N-Phenyl-N'-(3-pyridyl)-harnstoff 36f ⁸¹⁾

9,4 g (0,1 Mol) 3-Aminopyridin werden in 100 ml wasserfreiem Benzol gelöst und tropfenweise mit 11,9 g (0,1 Mol) Phenylisocyanat in 100 ml trockenem Benzol versetzt. Nach Ende der Zugabe kocht man noch 3 h unter Rückfluß und filtriert die heiße Reaktionslösung. Beim Abkühlen kristallisiert 36f. Nach Absaugen des Niederschlags liefert das im Vakuum eingengte Filtrat weiteres Produkt. Die vereinigten Niederschläge werden zur Reinigung aus Ethanol und wenig Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 14,35 g (67%) Farblose Nadeln. Schmp. 168°C (Ethanol/Wasser) (Lit ⁸¹⁾: 170°C)

DC (KG/A): $\underline{R}_F = 0,2$

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ (213,2) Nr. 17785(CHN)

Ber.	C	67,59	H	5,20	N	19,71
Gef.	C	67,44	H	5,15	N	19,76

N-Phenyl-N'-(4-pyridyl)-harnstoff 36g ⁸¹⁾

Die Darstellung aus 5,3 g (56 mMol) 4-Aminopyridin und 6,7 g (56 mMol) Phenylisocyanat in 180 ml trockenem Benzol erfolgt analog der Vorschrift für das 3-Isomere 36f.

Ausbeute: 7,65 g (64%) Farblose Kristalle.

Schmp. 175°C (Ethanol/Wasser) (Lit ⁸¹⁾: 176°C)

DC (KG/A): $\underline{R}_F = 0,2$

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ (213,2) Nr. 17809(CHN)

Ber.	C	67,59	H	5,20	N	19,71
Gef.	C	67,61	H	4,97	N	19,87

2-Hydroximinomethyl-3'-(N'-phenyl-N-ureido)-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 88

Die Darstellung gelingt in einem 14 mMol-Ansatz in 180 ml wasserfreiem Acetonitril als Solvens nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV 2 (S. 113).

Ausbeute: 6,52 g(73%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 156-158°C (Zers.) (Wasser) DC(Cell/BEW): $R_F = 0,7$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 6,33$ und $6,53$ (jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), 7,0-9,65(m 15 H, Methin-H, CO-NH, Pyridinium-H und Aromaten-H), 10,05(s, 1 H, NH-CO), 13,30(s, 1 H, NOH).

Analyse: C₂₀H₂₁I₂N₅O₃ (633,2) Nr. 17947(CHN), H5951(I)

Ber.	C	37,93	H	3,34	I	40,08	N	11,06
------	---	-------	---	------	---	-------	---	-------

Gef.	C	38,16	H	3,27	I	39,72	N	11,02
------	---	-------	---	------	---	-------	---	-------

2-Hydroximinomethyl-4'-(N'-phenyl-N-ureido)-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 87

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 2 (S. 113) in Acetonitril als Lösungsmittel.

Ausbeute: 5,2 g(82%) Dunkelgelbes Kristallpulver.

Schmp. 148-150°C (Zers.) (Wasser) DC(Cell/BEW): $R_F = 0,7$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, TMS): $\delta = 6,10$ und $6,46$ (jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), 7,0-9,8(m, 15 H, Methin-H, CO-NH, Pyridinium-H und Aromaten-H), 11,03(s, 1 H, NH-CO), 13,30(s, 1 H, NOH).

Analyse: C₂₀H₂₁I₂N₅O₃ (633,2) Nr. 17813(CHN), H5932(I)

Ber.	C	37,93	H	3,34	I	40,08	N	11,06
------	---	-------	---	------	---	-------	---	-------

Gef.	C	37,97	H	2,97	I	39,98	N	10,89
------	---	-------	---	------	---	-------	---	-------

N-(3-pyridyl)-carbaminsäureethylester 36h ⁸²⁾

Dieses Produkt wird nach einer Literaturvorschrift ⁸²⁾ aus 2,3 g(25 mMol) 3-Aminopyridin und 2,7 g(25 mMol) Chlorameisensäureethylester in 100 ml trockenem Ether dargestellt.

Ausbeute: 1,75 g(42%) Farblose Kristalle.

Schmp. 90-91°C (Ethanol/Wasser) (Lit ⁸²⁾: 91-92°C)

DC (KG/A): $R_F = 0,3$

Analyse: $C_8H_{10}N_2O_2$ (166,2) Nr. 16650(CHN)

Ber. C 57,82 H 6,07 N 16,86

Gef. C 57,55 H 5,81 N 16,96

3-(N-Ethoxycarbonyl-amino)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxy-dimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 14

Die Darstellung gelingt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV 2 (S.113) in Aceton als Lösungsmittel.

Ausbeute: 4,1 g(70%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 153-155°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,5$

Analyse: $C_{16}H_{20}I_2N_4O_4$ (586,2) Nr. 10687(CH), 10677(N), H3836(I)

Ber. C 32,78 H 3,44 I 43,30 N 9,56

Gef. C 32,51 H 3,47 I 42,94 N 9,82

3-(N-Phenyl)-pyridinsulfonamid 162)

Die Substanz läßt sich analog zu N-(3-Pyridyl)-benzolsulfonamid 36e (S. 122) aus 2,33 g(25 mMol) Anilin und 4,4 g (25 mMol) 3-Pyridinsulfochlorid (dargestellt aus 3-Pyridin-natriumsulfonat und Phosphorpentachlorid ¹⁶¹) in 10 ml trockenem Pyridin darstellen. Ausbeute: 4 g(68%) Farblose Kristalle.

Schmp. 144°C (zweimaliges Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser) (Lit ¹⁶²): 145°C) DC (KG/A): $R_F = 0,5$

3-(N-Methyl-N-phenyl)-pyridinsulfonamid

Die Darstellung erfolgt in Analogie zur Herstellung von 3-(N-Phenyl)-pyridinsulfonamid aus 2,6 g(25 mMol) N-Methyl-anilin und 4,4 g(25 mMol) 3-Pyridinsulfochlorid. Ausbeute: 2,5 g(40%) Hellbraune Kristalle.

Schmp. 82°C (Wasser/Ethanol) DC (KG/A): $R_F = 0,5$

Analyse: $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ (248,3) Nr. 16690(CHN)

Ser. C 58,04 H 4,87 N 11,28

Gef. C 57,69 H 4,76 N 11,37

2-Hydroximinomethyl-3'-(N-phenyl-aminosulfonyl)-1,1'-oxy-
dimethylen-di(pyridiniumiodid)-hydrat

HGG 18

Die Darstellung erfolgt in einem 5 mMol-Ansatz nach der Vorschrift AV 2 (S.113) in 60 ml wasserfreiem Aceton.

Ausbeute: 1,95 g(58%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 126-128°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_f = 0,7$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, TMS): $\delta = 3,6(\text{s}, 2 \text{ H}, \text{H}_2\text{O})$, 6,46 und 6,54(jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), 7,38(s, 5 H, Aromaten-H), 8,15-9,9(m, 9 H, Methin-H und Pyridinium-H), 11,23(s, 1 H, SO₂-NH), 13,41(s, 1 H, NOH).

Analyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \times \text{H}_2\text{O}$ (672,3) Nr. 10741(CH),
11566(N), H3871(I)

Ber.	C	33,94	H	3,29	I	37,75	N	8,33
Gef.	C	33,79	H	3,40	I	37,49	N	8,51

2-Hydroximinomethyl-3'-(N-methyl-N-phenyl-aminosulfonyl)-
1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 19

Die Verbindung läßt sich nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV 2 (S.113) in einem 5 mMol-Ansatz herstellen, wobei 60 ml wasserfreies Aceton als Solvens dienen.

Ausbeute: 2,0 g(60%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 162-164°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_f = 0,7$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, TMS): $\delta = 3,43(\text{s}, 3 \text{ H}, \text{SO}_2\text{-N-CH}_3)$, 6,41 und 6,54(jeweils:s, 2 H, N-CH₂-O), 7,55(s, 5 H, Aromaten-H), 8,05-9,95(m, 9 H, Methin-H und Pyridinium-H), 13,41(s, 1H, NOH).

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (668,3) Nr. 10742(CH), 11557(N),
H3862(I)

Ber.	C	35,94	H	3,32	I	37,98	N	8,38
Gef.	C	36,19	H	3,46	I	37,92	N	8,50

Nikotinsäure-methylester 41a

Die Synthese gelingt nach Literaturvorschrift aus 30g (243 mMol) Nikotinsäure, 45 g(1,4 Mol) Methanol und 30g

konzentrierter Schwefelsäure. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch fraktionierte Destillation. Ausbeute: 22,3 g (67%) Farblose Flüssigkeit, welche nach einiger Zeit erstarrt. Sdp. 97°C / 16 Torr (Lit ⁸⁹): 118°C / 25 Torr) Schmp. $41-42^{\circ}\text{C}$ (Lit ⁸⁹): 38°C) DC (KG/A): $\underline{R}_F = 0,4$

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Nikotinsäureestern 41

AV 4

24,6 g (0,2 Mol) Nikotinsäure und 100 ml Thionylchlorid werden 1 h unter Rückfluß gekocht. Das nach Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids verbleibende kristalline Hydrochlorid des Nikotinsäurechlorids löst man unter Kühlen in 50 ml trockenem Pyridin und versetzt es tropfenweise mit 0,3 Mol des entsprechenden Alkohols (feste Alkohole werden in möglichst wenig Pyridin gelöst zugegeben). Nach 1 h Kochen unter Rückfluß und Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 250 ml Chloroform aufgenommen, zunächst mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung, dann mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum verbleibende Rückstand liefert nach Vakuumdestillation über eine Vigreuxkolonne die Nikotinsäureester. Feste Produkte werden zur weiteren Reinigung noch umkristallisiert.

Nikotinsäure-propylester 41c ⁹¹⁾

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 4 mit 18 g (0,3 Mol) Propanol.

Ausbeute: 21,5 g (65%) Farblose Flüssigkeit

Sdp. $57-58^{\circ}\text{C}$ / 0,1 Torr (Lit ⁹¹): $72-73^{\circ}\text{C}$ / 0,2 Torr)

$n_D^{22} = 1,4961$ (Lit ⁹¹): $n_D^{25} = 1,4964$ DC (KG/A): $\underline{R}_F = 0,4$

Nikotinsäure-isopropylester 41d ⁹²⁾

Die Darstellung gelingt nach der allgemeinen Vorschrift AV 4 mit 18 g (0,3 Mol) 2-Propanol.

Ausbeute: 26,1 g (79%) Farblose Flüssigkeit.

Sdp. 103°C / 16 Torr (Lit ⁹²): 131°C / 27 Torr)
 $n_D^{22} = 1,4929$ (Lit ⁹²): $n_D = 1,4918$ DC (KG/A): $R_F = 0,4$

Nikotinsäure-butylester 41e ⁹¹⁾

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 4 (S.127) mit 23 g(0,3 Mol) Butanol.

Ausbeute: 19,6 g(55%) Leicht gelbliche Flüssigkeit.

Sdp. 70-72°C / 0,1 Torr (Lit ⁹¹): 75-76°C / 0,15 Torr)
 $n_D^{22} = 1,4953$ (Lit ⁹¹): $n_D^{25} = 1,4950$ DC (KG/A): $R_F = 0,4$

Nikotinsäure-tert.butylester 41f ⁹²⁾

Das Produkt wird nach der allgemeinen Vorschrift AV 4 (S.127) mit 23 g(0,3 Mol) tert.Butanol hergestellt.

Ausbeute: 14,7 g(41%) Farblose Flüssigkeit.

Sdp. 80-81°C / 2 Torr (Lit ⁹²): 108°C / 8 Torr)
 $n_D^{23} = 1,4852$ DC (KG/A): $R_F = 0,4$

Nikotinsäure-pinakolyester 41g

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 4 (S. 127) mit 30 g(0,3 Mol) Pinacolyalkohol.

Ausbeute: 16,5 g(40%) Gelbe Flüssigkeit.

Sdp. 93-94°C / 0,15 Torr
 $r_D^{22} = 1,4904$ DC (KG/A): $R_F = 0,4$

Nikotinsäure-cyclohexylester 41h ⁹³⁾

Die Darstellung gelingt nach der allgemeinen Vorschrift AV 4 (S. 127) mit 30 g(0,3 Mol) Cyclohexanol.

Ausbeute: 23,6 g(58%) Gelbliche Flüssigkeit.

Sdp. 110-112°C / 0,1 Torr (Lit ⁹³): 144,5°C / 4 Torr)
 $n_D^{22} = 1,5187$ (Lit ⁹³): $n_D^{25} = 1,5177$ DC (KG/A): $R_F = 0,3$

Nikotinsäure-benzylester 41i ⁹⁴⁾

Die Darstellung erfolgt nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift AV 4 (S. 127) mit 33 g(0,3 Mol) Benzylalkohol.

Ausbeute: 29,2 g(69%) Gelbliche Flüssigkeit.

Sdp. 139-140°C / 0,4 Torr (Lit⁹⁴): 180-182°C/2 Torr)

$n_D^{22} = 1,5698$

DC (KG/A): $\underline{R}_F = 0,4$

Nikotinsäure-phenylester 41j ⁹⁵⁾

Die Darstellung gelingt nach der Vorschrift AV 4 (S.127)mit 28,2 g(0,3 Mol) Phenol, gelöst in 10 ml Pyridin.

Ausbeute: 17,7 g(45%) Gelbes Öl, das nach kurzer Zeit erstarrt.

Sdp. 134-135°C / 0,4 Torr (Lit ⁹⁵): 195°C / 18 Torr)

Schmp. 68°C (Petrolether/Toluol) (Lit ⁹⁵): 72°C)

DC (KG/A): $\underline{R}_F = 0,4$

Nikotinsäure-o-tolylester 41k ⁹⁶⁾

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 4 (S. 127) mit 27 g(0,25 Mol) o-Kresol.

Ausbeute: 17,9 g(42%) Gelbe Flüssigkeit, die nach einiger Zeit erstarrt.

Sdp. 111-112°C / 0,1 Torr (Lit ⁹⁶): 150°C / 0,2 Torr)

Schmp. 52-53°C (Petrolether/Toluol) (Lit ⁹⁶): 52,5-53,5°C)

DC (KG/A): $\underline{R}_F = 0,4$

Nikotinsäure-m-tolylester 41l ⁹⁶⁾

Die Herstellung des Produktes gelingt nach der Vorschrift AV 4 (S.127) mit 27 g(0,25 Mol) m-Kresol.

Ausbeute: 26 g(61%) Gelbes Öl, welches nach kurzer Zeit erstarrt.

Sdp. 114-115°C / 0,1 Torr
Benzol) (Lit ⁹⁶): 45-46°C)

Schmp. 43°C (Petrolether/
DC (KG/A): $\underline{R}_F = 0,4$

Nikotinsäure-2-naphtylester 41m ⁹⁵⁾

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 4 (S. 127) mit 43 g(0,3 Mol) 2-Naphtol, das in 20 ml trockenem Pyridin gelöst, zur Reaktionsmischung gegeben wird.

Ausbeute: 24,9 g(50%) Farblose Kristalle.

Schmp. 158°C (Tolucl/Methanol) (Lit ⁹⁵): 160°C)

DC (KG/A): $\underline{R}_F = 0,4$

Nikotinsäure-diphenylmethylester 41n ⁹⁴)

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 4 (S. 127) aus 18,5 g(0,15 Mol) Nikotinsäure und 30 g (0,16 Mol) Diphenylmethanol. Der nach Abziehen des Chloroforms im Vakuum verbleibende Rückstand liefert nach Umkristallisation 41n.

Ausbeute: 14,7 g(34%) Farblose Nadeln.

Schmp. 106-108°C (Ethanol) (Lit ⁹⁴): 106°C)

DC (KG/A): $\underline{R}_F = 0,5$

2-Hydroximinomethyl-3'-methyloxyacetyl-1,1'-oxydiphenyl-
di(pyridiniumiodid)

HGG 2

Eine Lösung aus 3 g(20 mMol) Natriumiodid und 1,2 g(5 mMol) Z-2 in 200 ml wasserfreiem Aceton wird bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß 15 min kräftig gerührt und dann vom ausgefallenen Natriumchlorid abfiltriert. Aus dem Filtrat kristallisiert nach Zugabe von 0,7 g(5 mMol) Nikotinsäuremethylester und 4 h Rühren bei Raumtemperatur ein gelber Feststoff, der abgesaugt, mit Aceton gewaschen und aus wässrigem Ethanol umkristallisiert, hellgelbe Kristalle von HGG 2 liefert.

Ausbeute: 0,8 g(29%) Schmp. 183-185°C (Ethanol/Wasser)
DC (Cell/9EW): $\underline{R}_F = 0,6$

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO, TMS): $\delta = 3,98(s, 3 H, O-CH_3)$, 6,42 und 6,53(jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), 8,15-10,05(m, 9 H, Methin-H und Pyridinium-H), 13,51(s, 1H, NOH).

Analyse: C₁₅H₁₇I₂N₃O₄ (557,2) Nr. 16595(CHN), H5514(I)

Ber.	C	32,33	H	3,07	I	45,56	N	7,54
Gef.	C	32,13	H	2,90	I	45,48	N	7,51

3-Ethoxycarbonyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 15

Die Darstellung gelingt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV 2 (S. 113) in einem 5 mmolaren Ansatz in 60 ml wasserfreiem Aceton als Solvens.

Ausbeute: 1,8 g (63%) Gelb-orange Kristalle.

Schmp. 151-153°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, TMS): $\delta = 1,37$ (t, $J=7$ Hz, 3 H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$), 4,45(q, $J=7$ Hz, 2 H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$), 6,37 und 6,50 (jeweils: s, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{-O}$), 8,05-9,95(m 9 H, Methin-H und Pyridinium-H), 13,40(s, 1 H, NOH).

Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_4$ (571,2) Nr. 16594(CHN), H5525(I)

Ber.	C	33,64	H	3,35	I	44,44	N	7,36
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	C	33,40	H	3,21	I	44,22	N	7,44
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

2-Hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-3'-propyloxycarbonyl-
di(pyridiniumiodid)

HGG 31

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 2 (S. 113) in einem 5 mmolaren Ansatz in 60 ml trockenem Aceton als Lösungsmittel.

Ausbeute: 1,8 g (61%) Orange-Kristalle.

Schmp. 129-131°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_4$ (585,2) Nr. 11918(CH), 11937(N), H4207(I)

Ber.	C	34,89	H	3,62	I	43,83	N	7,18
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	C	34,60	H	3,62	I	43,82	N	7,28
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

2-Hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-3'-isopropyloxy-
carbonyl-di(pyridiniumiodid)

HGG 16

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113) in einem 5 mmolaren Ansatz in 50 ml wasserfreiem Aceton als Solvens.

Ausbeute: 2,05 g (70%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 147-149°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

Analyse: $C_{17}H_{21}I_2N_3O_4$ (585,2) Nr. 10684(CH), H3838(I)

Ber. C 34,89 H 3,62 I 43,83

Gef. C 34,69 H 3,83 I 43,61

3-Butyloxycarbonyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 34

Das Produkt wird nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113) in Aceton als Lösungsmittel hergestellt.

Ausbeute: 4,05 g(68%) Gelbe Blättchen.

Schmp. 129-131°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

1H -NMR-Spektrum ($[D_6]$ DMSO, TMS): $\delta = 0,95$ (t, J=4,8 Hz, 3 H, $-CH_2-CH_3$), 1,1-2,05(m, 4 H, $C-CH_2-(CH_2)_2-CH_3$), 4,37(t, J=7,4 Hz, $O-CH_2-CH_2$), 6,39 und 6,49(jeweils: s, 2 H, $N-CH_2-O$), 8,05-9,9(m, 9 H, Methin-H und Pyridinium-H), 13,21(s, 1 H, NOH).

Analyse: $C_{18}H_{23}I_2N_3O_4$ (599,2) Nr. 12077(CH), 12089(N),
H4243(I)

Ber. C 36,07 H 3,87 I 42,36 N 7,01

Gef. C 35,84 H 4,03 I 42,33 N 6,81

3-tert.-Butyloxycarbonyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydi-
methylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 22

Die Darstellung in einem 5 mmolaren Ansatz erfolgt nach der Vorschrift AV 2 (S. 113) in 60 ml Aceton.

Ausbeute: 1,75 g(58%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 132-134°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

1H -NMR-Spektrum ($[D_6]$ DMSO, TMS): $\delta = 1,63$ (s, 9 H, $O-C(CH_3)_3$), 6,45 und 6,53(jeweils: s, 2 H, $N-CH_2-O$), 8,0-9,9(m, 9 H, Methin-H und Pyridinium-H), 13,35(s, 1 H, NOH).

Analyse: $C_{18}H_{23}I_2N_3O_4$ (599,2) Nr. 10945(CH), 11556(N),
H3947(I)

Ber. C 36,07 H 3,87 I 42,36 N 7,01

Gef. C 35,80 H 3,92 I 42,62 N 7,28

2-Hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-3'-pinakolyloxycarbonyl-di(pyridiniumiodid)

HGG 26

Die Darstellung erfolgt in einem 5 mmolaren Ansatz nach der Vorschrift AV 2 (S. 113) in Aceton als Solvens.

Ausbeute: 2,1 g(67%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 152-154°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,8$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (D_6 DMSO, TMS): $\delta = 1,0(\text{s}, 9 \text{ H}, \text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $1,25(\text{d}, J=7,2 \text{ Hz}, 3 \text{ H}, \text{CH}-\text{CH}_3)$, $4,90(\text{q}, J=7,2 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, \text{CH}-\text{CH}_3)$, $6,38$ und $6,46$ (jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), $8,05-9,85(\text{m}, 9 \text{ H}, \text{Methin-H und Pyridinium-H})$, $13,32(\text{s}, 1 \text{ H}, \text{NOH})$.

Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_4$ (627,3) Nr. 11227(CH), 11543(N),
H4012(I)

Ber.	C	38,29	H	4,34	I	40,47	N	6,70
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	C	37,67	H	4,29	I	40,39	N	6,58
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

3-Cyclohexyloxycarbonyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 25

Die Darstellung in einem 5 mmolaren Ansatz erfolgt nach der Vorschrift AV 2 (S. 113) in Aceton als Solvens.

Ausbeute: 2,25 g(72%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 142-144°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,8$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (D_6 DMSO, TMS): $\delta = 0,7-2,15(\text{m}, 10 \text{ H}, \text{Cyclohexan-H})$, $4,75-5,35(\text{m}, 1 \text{ H}, \text{O-CH})$, $6,50(\text{s}, 4 \text{ H}, \text{N-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-N})$, $8,05-9,95(\text{m}, 9 \text{ H}, \text{Methin-H und Pyridinium-H})$, $13,37(\text{s}, 1 \text{ H}, \text{NOH})$.

Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_4$ (625,3) Nr. 11107(CH), 11497(N),
H3970(I)

Ber.	C	38,41	H	4,03	I	40,60	N	6,72
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	C	38,40	H	4,06	I	40,89	N	6,66
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

3-Benzoyloxycarbonyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 23

Die Darstellung gelingt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113) in einem 5 mmolaren Ansatz in Aceton als Lösungsmittel.

Ausbeute: 2,3 g(73%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 145-147°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEU): $R_F = 0,7$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($\text{D}_6\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 5,47(\text{s}, 2 \text{ H}, \text{O-CH}_2\text{-phenyl})$, $6,39$ und $6,49(\text{jeweils: s}, 2 \text{ H}, \text{N-CH}_2\text{-O})$, $7,5$ (s, 5 H, Aromaten-H), $8,1-9,95(\text{m}, 9 \text{ H}, \text{Methin-H und Pyridinium-H})$, $13,37(\text{s}, 1 \text{ H}, \text{NOH})$.

Analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_4$ (633,2) Nr. 10990(CH), 11542(N),
H3945(I)

Ber.	C	39,83	H	3,34	I	40,09	N	6,64
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	C	39,74	H	3,43	I	40,05	N	6,91
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

2-Hydroximinomethyl-3'-phenyloxy-carbonyl-1,1'-oxy-di-
methylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 24

Die Darstellung des Präparates erfolgt in einem 5 mmolaren Ansatz nach der Vorschrift AV 2 (S. 113) in 50 ml Aceton.

Ausbeute: 2,05 g(66%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 143-145°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEU): $R_F = 0,7$

Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_4$ (619,2) Nr. 11106(CH), 11496(N),
H3971(I)

Ber.	C	38,79	H	3,09	I	40,99	N	6,78
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	C	38,93	H	3,18	I	40,73	N	6,62
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

2-Hydroximinomethyl-3'-(2-naphtyloxy-carbonyl)-1,1'-oxy-
dimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 35

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S.113) in einem 5 mmolaren Ansatz in 50 ml Aceton als Lösungsmittel.

Ausbeute: 2,65 g(79%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 117-119°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEU): $R_F = 0,7$

Analyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_4$ (669,3) Nr. 12080(CH), 12027(N),
H4235(I)

Ber.	C	43,07	H	3,16	I	37,93	N	6,28
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	C	42,77	H	3,42	I	37,77	N	6,47
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

6-Methyl-nikotinsäure-hydrochlorid 46 ⁹⁸⁾

Nach einer Literaturvorschrift ⁹⁸⁾ werden 50g (0,41 Mol) 2-Methyl-5-ethylpyridin in 5 l Wasser mit 240 g (1,51 Mol) Kaliumpermanganat gerührt, wobei die Reaktionstemperatur durch Kühlen unter 35°C bleiben muß. Nach 5 h Rühren und Stehenlassen über Nacht ist die Lösung vollständig entfärbt. Der Braunstein wird abfiltriert, mehrmals mit insgesamt 2 l heißem Wasser gewaschen und die vereinigten Filtrate am Rotationsverdampfer auf etwa 200 ml eingeeengt. Nach Ansäuern mit halbkonzentrierter Schwefelsäure (pH ca. 5) und Abfiltrieren des ausgeschiedenen Kaliumsulfates versetzt man das erhaltene Filtrat portionsweise mit 85 g (0,42 Mol) Kupfersulfat, gelöst in 1 l Wasser, in der Hitze und kocht nach beendeter Zugabe noch 30 min unter Rückfluß. Das beim Abkühlen ausgefallene grüne Kupfersalz der Säure wird abgesaugt und in 500 ml Wasser und 200 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in die Lösung zersetzt. Nach Absaugen des Kupfersulfides und Eindampfen des Filtrates zur Trockene liefert der grüngelbe Rückstand nach Umkristallisieren aus Ethanol unter Zusatz von Aktivkohle 46. Ausbeute: 37,8 g (53%) Farblose Kristalle.

6-Methyl-nikotinsäure-ethylester 47 ⁹⁸⁾

Eine Suspension von 27,3 g (0,157 Mol) 6-Methyl-nikotinsäure-hydrochlorid 46 in 400 ml wasserfreiem Ethanol wird nach Einleiten von trockenem Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung 5 h unter Rückfluß gekocht, dann nach Abkühlen das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Den sirupartigen Rückstand überschichtet man mit 250 ml Benzol, neutralisiert in der Kälte unter Rühren mit etwa 250 ml einer gesättigten Sodalösung, trennt die wässrige Phase ab und extrahiert sie noch zweimal mit Benzol. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und der nach Abdampfen des Benzols verbleibende Rückstand im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 22,4 g(86%) Farblose Flüssigkeit.

Sdp. 111-112°C / 12 Torr (Lit⁹⁸): 116-118°C / 11 Torr)

$n_D^{22} = 1,5022$

DC (KG/A): $R_F = 0,5$

2-Methyl-5-ethyloxy-carbonyl-pyridin-1-oxid 49¹⁶³⁾

Eine Lösung von 19,8 g(0,12 Mol) 6-Methyl-nikotinsäure-ethylester 47 in 70 ml Eisessig wird mit 4 g einer 30%-igen Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt, auf 70°C erwärmt und nach einer Stunde nochmals mit 4 g, nach 2 h mit weiteren 5,7 g (insgesamt 0,12 Mol) der Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt. Nach Rühren über Nacht bei 70°C und Abkühlen destilliert man die Essigsäure im Vakuum weitgehend ab und gibt zum Rückstand je 100 ml Wasser und Chloroform. Die wässrige Lösung wird mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, die organische Phase im Scheidetrichter abgetrennt. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels liefert die Vakuumdestillation des braunen Rückstandes 49.

Ausbeute: 17,5 g(81%) Farbloses Öl, das nach kurzer Zeit erstarrt.

Sdp. 140°C / 0,4 Torr (Lit¹⁶³): 125°C / 0,1 Torr)

Schmp. 45-46°C (Lit¹⁶³): 47-48°C) DC (KG/A): $R_F = 0,2$

6-Chlormethyl-nikotinsäure-ethylester 50⁹⁷⁾

Eine siedende Lösung von 26,3 g(0,145 Mol) 2-Methyl-5-ethyloxy-carbonyl-pyridin-1-oxid 49 in 80 ml trockenem Dioxan wird langsam mit 55,4 g(0,29 Mol) p-Toluolsulfochlorid in 110 ml Dioxan versetzt und anschließend noch 6 h unter Rückfluß gekocht. Der nach Abkühlen und Abdestillieren des Solvens verbleibende Rückstand wird in 300 ml Benzol aufgenommen und 30 min mit 150 ml 5%-iger Salzsäure in der Kälte gerührt. Dann trennt man die organische Phase und schüttelt sie noch zweimal mit verdünnter Salzsäure aus. Die saure wässrige Phase wird dann mit 300 ml Chloroform unterschichtet und unter Rühren mit festem Natriumhydrogencarbonat auf pH ca. 8 eingestellt. Man trennt die Chloro-

formphase ab, wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Abziehen des Lösungsmittels ergibt die Vakuumdestillation des braunen Rückstands 50.

Ausbeute: 16,2 g (56%) Farblose Flüssigkeit, die sich nach einiger Zeit braun färbt.

Sdp. 80-82°C / 0,1 Torr (Lit ⁹⁷): 64°C / 0,05 Torr)

$n_D^{23} = 1,5254$ (Lit ⁹⁷): 1,5252) DC (KG/A): $R_F = 0,6$

(Das Produkt enthält noch Spuren von 6-Methyl-nikotinsäure-ethylester mit $R_F = 0,5$ und 2-Methyl-5-ethyloxycarbonyl-pyridin-1-oxid mit $R_F = 0,2$)

6-Hydroximinomethyl-nikotinsäure-ethylester 44 ⁹⁷)

Eine Lösung von 26,3 g (0,38 Mol) Hydroxylammonium-chlorid in 120 ml Wasser, mit Soda auf pH 7 abgepuffert, wird mit 15,2 g (76 mMol) 6-Chlormethyl-nikotinsäure-ethylester 50, gelöst in 70 ml Ethanol, versetzt und die Lösung 2 h unter Rückfluß erhitzt. Den nach Abkühlen ausfallenden Feststoff saugt man ab, wäscht ihn mit Wasser und kristallisiert um. Ausbeute: 11,6 g (79%) Farblose Nadeln.

Schmp. 131°C (Wasser/Ethanol) (Lit ⁹⁷): 128-129°C)

DC (KG/A): $R_F = 0,5$

¹H-NMR-Spektrum ($[D_6]$ DMSO, TMS): $\delta = 1,36$ (t, J=7,2 Hz, 3 H, CH₂-CH₃), 4,36(q, J=7,2 Hz, 2 H, O-CH₂-CH₃), 8,0(d, J=8,0 Hz, 1 H, 5-H), 8,27(s, 1 H, Methin-H), 8,33(d, J=8,0 Hz, 1 H, 4-H), 9,16(s, 1 H, 2-H), 12,1(s, 1H, NOH).

Analyse : C₉H₁₀N₂O₃ (194,2) Nr. 15575 (CHN)

Ber. C 55,66 H 5,19 N 14,43

Gef. C 55,46 H 5,11 N 14,49

5-Ethyloxycarbonyl-2-hydroximinomethyl-1-methyl-pyridiniumiodid

HGG 66

1,95 g (10 mMol) 6-Hydroximinomethyl-nikotinsäure-ethylester 44 und 1,5 g (10 mMol) Methyljodid erhitzt man in 60 ml wasserfreiem Acetonitril 18 h bei 50°C unter Feuchtigkeitsausschluß. Nach Kühlen wird der gelbe Niederschlag abgesaugt, das Filtrat eingedampft und der Rückstand sowie die zu-

nächst abgesaugten Kristalle aus Ethanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

Ausbeute: 2,2 g(65%) Hellgelbe Nadeln.

Schmp. 184-186°C (Ethanol) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,8$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 1,40(\text{t}, J=7,2 \text{ Hz}, 3 \text{ H}, \text{CH}_2-\text{CH}_3)$, $4,49(\text{q}, J=7,2 \text{ Hz}, 2 \text{ H}, \text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3)$, $4,57(\text{s}, 3 \text{ H}, \text{N}-\text{CH}_3)$, $8,25-9,40(\text{m}, 3 \text{ H}, \text{Methin-H}, 3\text{-H und } 4\text{-H})$, $9,73(\text{s}, 1 \text{ H}, 6\text{-H})$, $13,55(\text{s}, 1 \text{ H}, \text{NOH})$.

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}_3$ (336,1) Nr. 15836(CHN), H5200(I)

Ber.	C	35,73	H	3,90	I	37,76	N	8,33
Gef.	C	35,59	H	3,89	I	37,85	N	8,21

2,2'-Di(hydroximinomethyl)-5-ethyloxycarbonyl-1,1'-oxy-dimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 67

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113) mit 2,4 g Z-2 und 1,95 g 44 in trockenem Acetonitril als Solvens.

Ausbeute: 5,3 g(86%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 128-130°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 1,45(\text{t}, J=7,2 \text{ Hz}, 3 \text{ H}, \text{CH}_2-\text{CH}_3)$, $4,50(\text{q}, J=7,2 \text{ Hz}, 2 \text{ H}, \text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3)$, $6,63(\text{s}, 4 \text{ H}, \text{N}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{N})$, $7,80-9,95(\text{m}, 9 \text{ H}, 2 \times \text{Methin-H und Pyridinium-H})$, $13,31$ und $13,68$ (jeweils: s, 1 H, NOH).

Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_5$ (614,2) Nr. 15964(CHN), H5235(I)

Ber.	C	33,24	H	3,28	I	41,33	N	9,12
Gef.	C	33,05	H	3,25	I	41,19	N	8,88

2,4'-Di(hydroximinomethyl)-5-ethyloxycarbonyl-1,1'-oxy-dimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 68

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 2 (S.113) mit 2,4 g Z-4 und 1,95 g 44 in wasserfreiem Acetonitril als Lösungsmittel.

Ausbeute: 5,4 g(88%) Orange Kristalle.

Schmp. 142-143°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO, TMS): δ = 1,38(t, J=7,2 Hz, 3 H, CH₂-CH₃), 4,30(q, J=7,2 Hz, 2 H, O-CH₂-CH₃), 6,30 und 6,63 (jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), 7,45-10,10(m, 9 H, 2xMethin-H und Pyridinium-H), 12,1(s, 1 H, 4'-CH=NOH), 13,15(s, 1 H, 2-CH=NOH).

Analyse: C₁₇H₂₀I₂N₄O₅ (614,2) Nr. 15965 (CHN), H5236(I)

Ber.	C	33,24	H	3,28	I	41,33	N	9,12
Gef.	C	33,12	H	3,28	I	41,18	N	9,11

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Alkyl-3-pyridylketonen 52

AV 5

Eine Grignardlösung aus 4,86 g(0,2 Grammatome) Magnesium und 0,2 Mol Alkylhalogenid in 100 ml trockenem Ether wird bei 0°C unter Rühren mit einer Spatelspitze Kupfer(I)-chlorid und dann tropfenweise mit einer Lösung von 16,65 g (0,16 Mol) 3-Pyridincarbonitril in 150 ml wasserfreiem Ether versetzt. Es bildet sich ein gelber bis brauner Niederschlag. Nach Beendigung der Zugabe wird noch über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt, und das Reaktionsgemisch dann hydrolysiert zunächst unter Eiskühlung mit einer Lösung von 36 g Ammoniumchlorid und 36 ml konzentrierter Salzsäure in 150 ml Wasser, dann 3 h bei Raumtemperatur. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mit Ether ausgeschüttelt, mit 30%-iger Natronlauge auf pH 8 eingestellt und die basische Lösung mehrfach ausgeethert. Die Etherphase wäscht man noch zweimal mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und destilliert dann zunächst das Lösungsmittel ab, dann den Rückstand über eine Kolonne im Vakuum.

Reinigung und Identifizierung der Substanzen erfolgt mit den Hydrochloriden der Pyridinbasen: Dazu wird in eine etherische Lösung des Alkyl-3-pyridylketons trockener Chlorwasserstoff eingeleitet, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Ether gewaschen und aus Aceton bzw. aus Aceton/Methanol-Gemischen umkristallisiert.

Ethyl-3-pyridyl-keton 52b ¹⁰⁶⁾

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AV 5 (S. 139) aus 0,4 Mol Ethylmagnesiumbromid und 0,32 Mol 3-Pyridincarbonitril.

Ausbeute: 21,1 g(49%) Farblose Flüssigkeit.

Sdp. 61-63°C / 0,2 Torr (Lit¹⁰⁶⁾: 205-220°C)

$n_D^{22} = 1,5231$

DC (KG/A): $R_F = 0,3$

3-Propionyl-pyridiniumchlorid

Farblose Nadeln. Schmp. 168-169°C (Aceton/Ethanol)

Analyse: $C_8H_{10}ClNO$ (171,6) Nr. 17197(CHN), H5652(Cl)

Ber.	C	55,98	H	5,87	Cl	20,66	N	8,16
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Gef.	C	55,93	H	5,79	Cl	20,36	N	7,74
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Propyl-3-pyridyl-keton 52c ¹⁰⁷⁾

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 5 (S.139) mit Propylbromid (0,2 Mol) und 3-Pyridincarbonitril.

Ausbeute: 8,4 g(56%) Farblose Flüssigkeit.

Sdp. 90-93°C / 0,7 Torr (Lit¹⁰⁷⁾: 94-98°C / 3 Torr)

$n_D^{22} = 1,5142$ (Lit¹⁰⁷⁾: $n_D^{24} = 1,5136$ DC (KG/A): $R_F = 0,4$

3-Butyryl-pyridiniumchlorid

Farblose Nadeln. Schmp. 134-135°C (Aceton)

Analyse: $C_9H_{12}ClNO$ (185,7) Nr. 17207(CHN), H5745(Cl)

Ber.	C	58,22	H	6,52	Cl	19,10	N	7,55
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Gef.	C	58,10	H	6,46	Cl	19,05	N	7,45
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Isopropyl-3-pyridyl-keton 52 d ¹⁰⁸⁾

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 5 (S. 139) aus 45,9 g(0,27 Mol) 2-Propyliodid und 26 g (0,25 Mol) 3-Pyridincarbonitril.

Ausbeute : 11,75 g(28%) Farblose Flüssigkeit.

Sdp. 68-70°C / 0,3 Torr (Lit¹⁰⁸⁾: 65°C / 0,2 Torr)

$n_D^{22} = 1,5163$

DC (KG/A): $R_F = 0,5$

3-Isobutyryl-pyridiniumchlorid

Farblose Nadeln Schmp. 115°C (Aceton)

Butyl-3-pyridyl-keton 52e 109)

Die Verbindung wird dargestellt aus 37,4 g(0,2 Mol) Butylbromid und 10,4 g(0,1 Mol) 3-Pyridincarbonitril nach der allgemeinen Vorschrift AV 5 (S. 139).

Ausbeute: 8,3 g(51%) Farblose Flüssigkeit.

Sdp. 93-95°C / 0,5 Torr (Lit¹⁰⁹): 110-114°C / 6 Torr)

n_D^{22} = 1,5098

DC (KG/A): R_F = 0,4

3-Valeryl-pyridiniumchlorid

Farbloses Kristallpulver. Schmp. 127-128°C (Aceton)

Analyse: C₁₀H₁₄ClNO (199,7) Nr. 17709(CHN), H5896(Cl)

Ber. C 60,15 H 7,07 Cl 17,76 N 7,02

Gef. C 59,87 H 7,00 Cl 17,76 N 6,80

Isobutyl-3-pyridyl-keton 52f

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 5 (S. 139) aus 37 g(0,27 Mol) Isobutylbromid und 26 g(0,25 Mol)

3-Pyridincarbonitril.

Ausbeute: 7,8 g(49%) Farblose Flüssigkeit.

Sdp. 81-83°C / 0,3 Torr

n_D^{22} = 1,5086

DC (KG/A): R_F = 0,4

3-Isovaleryl-pyridiniumchlorid

Farbloses Kristallpulver. Schmp. 127-128°C (Aceton)

Analyse: C₁₀H₁₄ClNO (199,7) Nr. 17205(CHN), H5648(Cl)

Ber. C 60,15 H 7,07 Cl 17,76 N 7,02

Gef. C 60,31 H 7,17 Cl 17,52 N 6,93

tert.-Butyl-3-pyridyl-keton 52n

Eine Suspension aus 8,9 g(0,14 Grammatome) Kupferpulver und 13,9 g(0,14 Mol) Kupfer(I)chlorid in einer Lösung

aus 20 g(0,14 Mol) Nikotinsäurechlorid (dargestellt nach ZINNER und FIEDLER ⁹⁶) in 60 ml trockenem Ether wird bei 0°C tropfenweise mit einer Grignardlösung aus 4,25 g(0,175 Grammatome) Magnesium und 24 g(0,175 Mol) tert. Butylbromid in 80 ml trockenem Ether versetzt, wobei sich ein braun-gelber Niederschlag bildet. Nach Beendigung der Zugabe rührt man das Reaktionsgemisch noch 3 h bei Raumtemperatur, hydrolisiert dann unter Kühlen mit 100 g Eis und 80 ml 10%-iger Salzsäure, saugt die Festprodukte ab und trennt von der Etherphase. Die wässrige Phase wird mit Natronlauge auf pH 8 gestellt, mit Ether mehrfach extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum liefert die fraktionnierte Vakuumsdestillation des Rückstandes 52n.

Ausbeute: 4,5 g(20%) Farblose Flüssigkeit.

Sdp. 59-61°C / 0,5 Torr

$n_D^{22} = 1,5044$

DC (KG/A): $R_F = 0,4$

Pentyl-3-pyridyl-keton 52g

Die Darstellung erfolgt aus 39,6 g(0,2 Mol) Pentyliodid und 16,6 g(0,16 Mol) 3-Pyridincarbonitril nach der Vorschrift AV 5 (S. 139).

Ausbeute: 12,4 g(44%) Farblose Flüssigkeit.

Sdp. 87-90°C / 0,15 Torr

$n_D^{22} = 1,5061$

DC (KG/A): $R_F = 0,4$

3-Hexanoyl-pyridiniumchlorid

Farbloses Kristallpulver Schmp. 132°C (Aceton)

Analyse: C₁₁H₁₆ClNO (213,7) Nr. 17204(CHN), H5703(Cl)

Ber.	C	61,82	H	7,55	Cl	16,59	N	6,55
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Gef.	C	61,36	H	7,51	Cl	16,59	N	6,12
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Hexyl-3-pyridyl-keton 52h ¹⁰⁶⁾

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 5 (S. 139) aus 33 g(0,2 Mol) Hexylbromid und 16,6 g

(0,16 Mol) 3-Pyridincarbonitril.

Ausbeute: 18,1 g(59%) Farblose Flüssigkeit.

Sdp. 97-99°C / 0,2 Torr (Lit¹⁰⁶): 148-151°C / 7 Torr)

$n_D^{22} = 1,5022$ (Lit¹⁰⁶): $n_D^{25} = 1,5029$ DC (KG/A): $R_F = 0,4$

3-Heptanoyl-pyridiniumchlorid

Farblose Nadeln. Schmp. 136°C (Aceton/Ethanol)

Analyse: C₁₂H₁₈ClNO (227,7) Nr. 17171(CHN), H5649(Cl)

Ber.	C	63,28	H	7,97	Cl	15,57	N	6,15
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Gef.	C	63,30	H	8,13	Cl	15,43	N	5,95
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Cyclohexyl-3-pyridyl-keton 52i Methode 1

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 5 (S. 139) aus 32,6 g(0,2 Mol) Cyclohexylbromid und 16,6 g(0,16 Mol) 3-Pyridincarbonitril. Aus dem Reaktionsrückstand lassen sich durch Vakuumdestillation folgende Produkte abtrennen: 7,5 g(45%) 3-Pyridincarbonitril, 2,5 g(8%) Cyclohexyl-3-pyridyl-keton 52i und 5,75 g(13%) Cyclohexyl-(4-cyclohexyl-3-pyridyl)-keton 54.

Identifizierung der Ketone

Cyclohexyl-3-pyridyl-keton 52i: Farblose Flüssigkeit.

Sdp. 118-120°C / 0,4 Torr (Lit¹⁰⁸): 100-103°C / 0,1 Torr)

$n_D^{22} = 1,5355$ DC (KG/A): $R_F = 0,4$

90 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS): $\delta = 1,1-2,1$ (m, 10 H, Cyclohexan-H), 3,0-3,37(m, 1 H, CO-CH), 7,37(dd, J=8 Hz, J=4,8 Hz, 1 H, 5-H), 8,18(dt, J=8 Hz, J=2 Hz, 1 H, 4-H), 8,74(dd, J=4,8 Hz, J=2 Hz, 1 H, 6-H), 9,13(d, J=2 Hz, 1 H, 2-H). (Vergl. Abb. S. 54)

- 2,4-Dinitrophenylhydrazon : Schmp. 213-214°C (Ethanol/Wasser)

3-Cyclohexylcarbonyl-pyridiniumchlorid

Farblose Nadeln. Schmp. 165°C (Aceton/Methanol)

Analyse: $C_{12}H_{16}ClNO$ (225,7) Nr. 17208(CHN), H5683(Cl)

Ber. C 63,85 H 7,15 Cl 15,71 N 6,21

Gef. C 63,57 H 7,15 Cl 15,60 N 6,10

Cyclohexyl-(4-cyclohexyl-3-pyridyl)-keton 54

Farblose Flüssigkeit, die im Kühler erstarrt.

Sdp. 140-150°C / 0,5 Torr DC (KG/A): $R_F = 0,42$

Schmp. 58-59°C (aus Methanol/Wasser oder aus Hexan)

90 MHz- 1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$ /TMS): $\delta = 1,05-2,05(m, 20 H, 2 \times Cyclohexan-H)$, $2,6-3,1(m, 2 H, Pyr.-CH \text{ und } CO-CH)$, $7,27(d, J=4,8 \text{ Hz}, 1 H, 5-H)$, $8,54(d, J=4,8 \text{ Hz}, 1 H, 6-H)$, $8,6(s, 1 H, 2-H)$. (vergl. Abb. S. 54).

Analyse: $C_{18}H_{25}NO$ (271,4) Nr. 13958(CH)

Ber. C 79,66 H 9,28

Gef. C 79,69 H 9,67

Cyclohexyl-3-pyridyl-keton 52i Methode 2

Zu einer Grignardlösung aus 3,75 g (0,15 Grammatome) Magnesium und 24,5 g (0,15 Mol) Cyclohexylbromid in 100 ml trockenem Ether wird zunächst 0,5 g wasserfreies Kupfer(I)-chlorid gegeben, dann bei 0°C Innentemperatur unter intensivem Rühren 7,8 g (75 mMol) 3-Pyridincarbonitril in 100 ml wasserfreiem Ether langsam zugetropft und anschließend 24 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann hydrolysiert man mit 90 ml halbkonzentrierter Schwefelsäure unter Kühlen, rührt noch 3 h bei Raumtemperatur, trennt die Etherphase ab, extrahiert die wässrige Phase noch 3 mal mit jeweils 100 ml Ether und stellt sie dann mit 20%-iger Natronlauge auf pH 8. Die basische Lösung wird mehrfach mit Ether extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleiben 7,1 g eines gelben Öls. Die Destillation im Vakuum ergibt eine farblose Flüssigkeit, die in ihren analytischen und spektralen Daten mit dem nach Methode 1 dargestellten Cyclohexyl-

3-pyridyl-keton Übereinstimmt. Ausbeute: 4,7 g(33%)

Cyclohexyl-3-pyridyl-keton 52i Methode 3

a) Darstellung von Cyclohexyl-3-pyridyl-methanol 59.

Zu einer Grignardlösung aus 6,1 g(0,25 Grammatome) Magnesium und 40,8 g(0,25 Mol) Cyclohexylbromid in 120 ml trockenem Ether werden bei Raumtemperatur 21,4 g(0,2 Mol) 3-Pyridincarbalddehyd in 25 ml Ether getropft, wobei sich ein gelber Niederschlag abscheidet. Nach Ende der Zugabe wird noch 2 h am Rückfluß erhitzt, anschließend unter Eiskühlung zunächst mit 30 g Eis und dann mit einer Lösung von 50 g Ammoniumchlorid und 50 ml konzentrierter Salzsäure in 200 ml Wasser hydrolysiert, bis die wässrige Phase eine saure Reaktion ergibt. Man trennt die organische Phase ab, schüttelt mit verdünnter Salzsäure aus, stellt die vereinigten wässrigen Phasen mit konzentrierter Natronlauge alkalisch und extrahiert mit Chloroform. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels ergibt die Vakuumdestillation des Rückstandes den Alkohol 59 .

Ausbeute: 15,2 g(40%) Farblose Flüssigkeit, die im Kolben erstarrt.

Sdp. 153-155°C/ 0,6 Torr DC (KG/A): $R_f = 0,2$
Schmp. 75-76°C (Petrolether/Toluol) (Lit¹¹⁷⁾: 85-86°C)

3-(Cyclohexyl-hydroxymethyl)-pyridiniumchlorid

Das Hydrochlorid des Alkohols 59 wird dargestellt durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine etherische Lösung von 59 und Reinigung des entstandenen Niederschlages durch Umkristallisieren aus Aceton/Methanol.

Farbloses Kristallpulver. Schmp. 159°C (Aceton/Methanol)

Analyse: C₁₂H₁₈ClNO (227,7) Nr. 17209(CHN), H5684(Cl)

Ber.	C	63,29	H	7,97	Cl	15,57	N	6,15
Gef.	C	63,21	H	8,15	Cl	15,64	N	6,01

b) Oxidation von Cyclohexyl-3-pyridyl-methanol 59

1. In Analogie zu einer Vorschrift von NEIRABEYEH, ZIEGLER und GROSS¹⁶⁴⁾ wird eine Lösung aus 4,3 g (30 mMol) Brom in 30 ml Methylenchlorid bei 4°C unter gutem Rühren tropfenweise zu einem heterogenen Gemisch aus 4,78 g (25 mMol) Cyclohexyl-3-pyridyl-methanol in 70 ml Methylenchlorid, 0,9 g (5 mMol) Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) und 5,25 g (62,5 mMol) Natriumhydrogencarbonat in 60 ml Wasser gegeben. Nach Ende der Zugabe rührt man bei 0-5°C, verfolgt das Fortschreiten der Reaktion dünnsschichtchromatographisch und trennt nach ca. 3 h die Phasen und schüttelt die wässrige Phase mehrfach mit Methylenchlorid aus. Die organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt, der zähflüssige Rückstand dreimal mit je 20 ml Hexan verrührt, wobei das Keton in Lösung geht. Nach Abdestillieren des Hexans liefert der Rückstand bei der fraktionierten Vakuumdestillation einen Vorlauf, der aus HMPT besteht, und eine Hauptfraktion, die das reine Cyclohexyl-3-pyridyl-keton 52i enthält.

Ausbeute: 1,35 g (28%) Farblose Flüssigkeit (identisch mit nach Methode 1 dargestelltem Keton 52i).

2. 4,78 g (25 mMol) Cyclohexyl-3-pyridyl-methanol werden in 150 ml trockenem Chloroform gelöst und portionsweise mit 40 g (0,5 Mol) aktiviertem Braunstein versetzt. Die Reaktion läßt sich dünnsschichtchromatographisch verfolgen. Nach 4-tägigem Rühren bei Raumtemperatur saugt man den Braunstein ab und wäscht ihn mehrfach mit Chloroform aus. Nach Abdampfen des Lösungsmittels liefert die fraktionierte Destillation des öligen Rückstandes Cyclohexyl-3-pyridyl-keton 52i.

Ausbeute: 3,65 g (77%) Farblose Flüssigkeit (identisch mit dem nach Methode 1 dargestellten Keton 52i).

3. Die Oxidation von Cyclohexyl-3-pyridyl-methanol mit Braunstein in siedendem Benzol ergibt nach 2 Tagen Reaktionszeit eine Ausbeute von 72% an Cyclohexyl-3-pyridylketon 52i.

3-Cyclohexylcarbonyl-1-methyl-pyridiniumiodid 76b

Man erwärmt 0,95 g (5 mMol) Cyclohexyl-3-pyridyl-keton und 0,71 g (5 mMol) Methyljodid in 40 ml wasserfreiem Acetonitril 12 h bei 50°C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand in 50 ml Wasser gelöst. Die wässrige Lösung extrahiert man mehrfach mit Benzol, entfernt dann das Wasser am Rotationsverdampfer und kristallisiert den Feststoff um.

Ausbeute: 0,85 g (51%) Hellgelbes Kristallpulver.

Schmp. 78-79°C (Aceton) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,8$

Analyse: $C_{13}H_{18}INO$ (331,2) Nr. 15700(CHN), H5146(I)

Ber.	C	47,14	H	5,48	I	38,32	N	4,23
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	C	46,89	H	5,56	I	37,83	N	4,00
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Heptyl-3-pyridyl-keton 52j

Die Darstellung erfolgt aus 44,8 g (0,25 Mol) Heptylbromid und 19,8 g (0,19 Mol) 3-Pyridincarbonitril nach der allgemeinen Vorschrift AV 5 (S. 139).

Ausbeute: 17,7 g (45%) Farblose Flüssigkeit.

Sdp. 113-114°C / 0,1 Torr

$n_D^{22} = 1,4984$ DC (KG/A): $R_F = 0,4$

3-Octanoyl-pyridiniumchlorid

Farblose Nadeln. Schmp. 138°C (Aceton/Methanol)

Analyse: $C_{13}H_{20}ClNO$ (241,8) Nr. 18751(CHN), H6200(Cl)

Ber.	C	64,58	H	8,34	Cl	14,67	N	5,79
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Gef.	C	64,36	H	8,43	Cl	14,78	N	5,67
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Octyl-3-pyridyl-keton 52k

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 5 (S. 139) aus 46,8 g(0,25 Mol) Octylbromid und 19,8 g(0,19 Mol) 3-Pyridincarbonitril.

Ausbeute: 20,9 g(50%) Farblose Flüssigkeit, die bei Raumtemperatur erstarrt.

Sdp. 123-125°C / 0,2 Torr

Schmp. 21-22°C

$n_D^{23} = 1,4995$

DC (KG/A): $\underline{R}_F = 0,5$

3-Nonanoyl-pyridiniumchlorid

Farblose Nadeln. Schmp. 141°C (Aceton/Ethanol)

Analyse: $C_{14}H_{22}ClNO$ (255,8) Nr. 17945(CHN), H5958(Cl)

Ber.	C	65,74	H	8,67	Cl	13,86	N	5,48
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Gef.	C	66,13	H	8,86	Cl	13,99	N	5,28
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Decyl-3-pyridyl-keton 52l

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 5 (S. 139) aus 55,3 g(0,25 Mol) Decylbromid und 19,8 g (0,19 Mol) 3-Pyridincarbonitril.

Ausbeute: 23,4 g(50%) Farblose Flüssigkeit, die bei Raumtemperatur fest wird.

Sdp. 153-156°C / 0,3 Torr

Schmp. 33-35°C

DC (KG/A): $\underline{R}_F = 0,5$

3-Undecanoyl-pyridiniumchlorid

Farblose Nadeln. Schmp. 143°C (Aceton/Ethanol)

Analyse: $C_{16}H_{26}ClNO$ (283,8) Nr. 17946(CHN), H5961(Cl)

Ber.	C	67,70	H	9,23	Cl	12,49	N	4,94
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Gef.	C	67,76	H	9,63	Cl	12,63	N	4,73
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Dodecyl-3-pyridyl-keton 52m

Die Darstellung gelingt aus 49,8 g(0,2 Mol) Dodecylbromid und 10,4 g(0,1 Mol) 3-Pyridincarbonitril nach der allgemeinen Vorschrift AV 5 (S. 139). Die Reinigung des Roh-

produktes erfolgt durch Umkristallisieren aus 2-Propanol.

Ausbeute: 12,8 g(46%) Farblose Blättchen.

Schmp. 49-50°C (2-Propanol) DC (KG/A): $R_F = 0,5$

3-Tridecanoyl-pyridiniumchlorid

Farbloses Kristallpulver. Schmp. 146°C (Aceton)

Analyse: $C_{18}H_{30}ClNO$ (311,9) Nr. 17198(CHN), H5762(Cl)

Ber. C	69,31	H	9,69	Cl	11,37	N	4,49
--------	-------	---	------	----	-------	---	------

Gef. C	69,15	H	9,91	Cl	11,56	N	4,10
--------	-------	---	------	----	-------	---	------

Benzyl-3-pyridyl-ke-ton 52a ¹¹⁸⁾

Nach einer Literaturvorschrift stellt man zunächst Phenyl-nikotinoyl-acetonitril aus 26 g(0,17 Mol) Nikotinsäure-ethylester und 13,3 g(0,12 Mol) Phenylacetonitril mit Natriumethanolat, gewonnen aus 3,4 g(0,15 Grammatome) Natrium in 70 ml wasserfreiem Ethanol, dar.

Ausbeute (Phenyl-nikotinoyl-acetonitril 60) : 9,2 g(35%)

Farbloses Kristallpulver. Schmp. 132°C (Petrolether/Toluol) (Lit¹¹⁸⁾: 137-141°C)

IR-Spektrum (KBr): 2190 cm^{-1} ($C\equiv N$), 1670 cm^{-1} ($C=O$)

Eine Lösung von 3 g(13 mMol) Phenyl-nikotinoyl-acetonitril 60 in 40 ml 48%-iger Bromwasserstoffsäure wird dann 8 h refluxiert, anschließend auf 100 g Eis gegossen, mit Pottasche neutralisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt.

Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, wird das Chloroform abgezogen, der ölige Rückstand mit Petrolether 60-70 ausgekocht und die Lösung heiß filtriert. Beim Abkühlen scheiden sich farblose Kristalle ab. Ausbeute: 1,2 g(45%)

Schmp. 61-62°C (Petrolether) (Lit¹¹⁸⁾: 53-56°C)

Hydroximinomethyl-3-pyridyl-ke-ton 52p ¹¹⁹⁾

Eine Lösung von 4,45 g(0,2 Grammatom) Natrium in 100 ml wasserfreiem Ethanol wird bei Raumtemperatur unter

Feuchtigkeitsausschluß tropfenweise mit 24,2 g(0,2 Mol) Methyl-3-pyridyl-ke-ton in 40 ml Ethanol versetzt. Anschließend gibt man unter gutem Rühren zu dieser Lösung tropfenweise 20,7 g(0,2 Mol) frisch dargestelltes Butylnitrit¹⁶⁵⁾ in 40 ml Ethanol und läßt über Nacht stehen. Man nimmt die braune Reaktionsmasse in 200 ml Wasser auf, engt am Rotationsverdampfer ein, löst den Rückstand wieder in 200 ml Wasser und schüttelt mehrfach mit Ether aus. Die wässrige Phase wird mit Eisessig versetzt und der braune Niederschlag abgesaugt und umkristallisiert. Ausbeute: 12,3 g(41%) Bräunliches Kristallpulver. Schmp. 168°C (Methanol) (Lit¹¹⁹⁾: 170-172°C)
DC (KG/A): $R_F = 0,3$

Analyse: $C_7H_6N_2O_2$ (150,1) Nr. 17187(CHN)

Ber.	C	56,00	H	4,03	N	18,66
Gef.	C	56,01	H	4,00	N	18,46

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Styrylpyridylketonen 61.

AV 6

4 g(33 mMol) Methyl-pyridyl-ke-ton und 33 mMol des Benzaldehyds werden in 200 ml Wasser emulgiert und tropfenweise mit 10 ml einer 10%-igen Natronlauge versetzt. Nach 1 h Rühren saugt man den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser alkalifrei und trocknet das erhaltene Produkt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus dem angegebenen Lösungsmittel.

2-Pyridyl-styryl-ke-ton 61a 120)

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 6 aus Methyl-2-pyridyl-ke-ton und 3,55 g(33 mMol) Benzaldehyd. Ausbeute: 6,2 g(90%) Farbloses Kristallpulver. Schmp. 74-75°C (Petrolether) (Lit¹²⁰⁾: 75°C)
DC (KG/A): $R_F = 0,6$

3-Pyridyl-styryl-keton 61b ¹²¹⁾

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 6 (S. 150) aus Methyl-3-pyridyl-keton und 3,55 g Benzaldehyd.

Ausbeute: 5,9 g (85%) Farblose Nadeln.

Schmp. 85°C (Ethanol/Wasser) (Lit¹²¹⁾: 84-85°C)

DC (KG/A): $R_F = 0,4$

4-Pyridyl-styryl-keton 61c ¹²⁰⁾

Die Darstellung gelingt nach der Vorschrift AV 6 (S. 150) aus Methyl-4-pyridyl-keton und 3,55 g Benzaldehyd.

Ausbeute: 4,35 g (63%) Farblose Kristalle.

Schmp. 85-86°C (Petrolether/Benzol) (Lit¹²⁰⁾: 87-88°C)

DC (KG/A): $R_F = 0,4$

3-Pyridyl-(3,4-dichlorstyryl)-keton 61d

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 6 (S. 150) aus Methyl-3-pyridyl-keton und 5,8 g (33 mMol) 3,4-Dichlorbenzaldehyd.

Ausbeute: 2 g (22%) Gelbliche Blättchen.

Schmp. 180-181°C DC (KG/A): $R_F = 0,4$

Phenyl-2-pyridyl-keton 62a ¹⁶⁶⁾

Die Darstellung des Produkts erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 5 (S. 139) aus 78,5 g (0,5 Mol) Brombenzol und 41,6 g (0,4 Mol) 3-Pyridincarbonitril.

Ausbeute: 20,6 g (28%) Farblose Flüssigkeit.

Sdp. 116°C / 0,25 Torr (Lit¹⁶⁶⁾: 182°C / 14 Torr)

$n_D^{22} = 1,6036$ DC (KG/A): $R_F = 0,5$

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Aryl-pyridyl-ketonen 62 AV 7

Nach einer Organic Synthesis Vorschrift¹²²⁾ werden 24,6 g (0,2 Mol) der Pyridincarbonsäure mit 100 ml Thionylchlorid versetzt und 1 h am Rückfluß erhitzt. Den nach Abziehen

des überschüssigen Thionylchloride verbleibenden kristallinen Rückstand des Pyridincarbonsäurechlorid-hydrochlorids suspendiert man in 1 Mol des entsprechenden Aromaten und versetzt ihn unter Kühlen portionsweise mit 66 g (0,5 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid so, daß die Temperatur der Reaktionsmischung 10°C nicht übersteigt. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 5 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend, um zu hydrolysieren, das Reaktionsgemisch auf 300 g zerstoßenes Eis und 40 ml konzentrierte Salzsäure gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Ether ausgeschüttelt, dann mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels erfolgt die Reinigung des Rückstands entweder durch fraktionierte Destillation oder durch Umkristallisation.

Phenyl-3-pyridyl-ke-ton 62b 122)

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 7 aus 24,6 g (0,2 Mol) Nikotinsäure und 100 ml trockenem Benzol. Ausbeute: 32,4 g (88%) Farblose Flüssigkeit. Sdp. 110-112°C / 0,3 Torr (Lit¹²²): 107-110°C / 0,3 Torr) $n_D^{23} = 1,6093$ (Lit¹²²): $n_D^{26} = 1,6088$ DC (KG/A): $R_F = 0,4$

3-Benzoyl-1-methyl-pyridiniumiodid 76a

2,75 g (15 mmol) Phenyl-3-pyridyl-ke-ton 62b und 2,2 g (15 mmol) Methyljodid werden in 50 ml trockenem Acetonitril 6 h bei 60°C unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Die beim Abkühlen ausgefallenen Kristalle saugt man ab und kristallisiert sie aus Essigester und wenig Ethanol um. Ausbeute: 3,8 g (78%) Gelbe Blättchen. Schmp. 152°C (Essigester/Ethanol) DC (Cell/BEU): $R_F = 0,8$ Analyse: $C_{13}H_{12}INO$ (325,2) Nr. 12122(CH), 12127(N),

H4256(I)

Ber.	C	48,02	H	3,72	I	39,03	N	4,31
Gef.	C	47,85	H	3,90	I	39,12	N	4,51

Phenyl-4-pyridyl-keton 62c ¹²²⁾

Die Darstellung gelingt nach der allgemeinen Vorschrift AV 7 (S. 151) aus 24,6 g(0,2 Mol) Isonikotinsäure und 100 ml wasserfreiem Benzol.

Ausbeute: 31,65 g(86%) Farblose Flüssigkeit, die im Kühler erstarrt.

Sdp. 104-106°C / 0,1 Torr

Schmp. 72-73°C (Petrolether/Toluol) (Lit¹²²⁾: 72-73°C)

3-Pyridyl-(p-tolyl)-keton 62d ¹⁶⁸⁾

Die Darstellung des Produktes erfolgt nach der Vorschrift AV 7 (S. 151) aus 24,6 g(0,2 Mol) Nikotinsäure und 100 ml wasserfreiem Toluol.

Ausbeute: 22,6 g(57%) Farblose Nadeln.

Schmp. 78°C (Petrolether/Toluol) (Lit¹⁶⁸⁾: 78-78,5°C)

DC (KG/A): $\underline{R}_F = 0,4$

3-Pyridyl-(p-tert.butyl-phenyl)-keton 62e

Die Darstellung gelingt aus 24,6 g(0,2 Mol) Nikotinsäure und 134 g(1 Mol) tert. Butylbenzol nach der allgemeinen Vorschrift AV 7 (S. 151).

Ausbeute: 31,8 g(66%) Farbloses Kristallpulver.

Schmp. 72°C (Petrolether/Toluol)

DC (KG/A): $\underline{R}_F = 0,5$

3-Pyridyl-(p-chlorphenyl)-keton 62f ¹⁶⁸⁾

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 7 (S. 151) aus 24,6 g(0,2 Mol) Nikotinsäure und 120 g(1 Mol) Chlorbenzol.

Ausbeute: 19,2 g(44%) Farblose Kristalle.

Schmp. 90°C (Ethanol) (Lit¹⁶⁸⁾: 88-89°C)

DC (KG/A): $\underline{R}_F = 0,4$

3-Pyridyl-(p-methoxyphenyl)-keton 62h ¹⁶⁶⁾

Mit 24,6 g(0,2 Mol) Nikotinsäure und 110 g(1 Mol) Anisol als Ausgangsstoffe gelingt die Darstellung nach der all-

gemeinen Arbeitsvorschrift AV 7 (S. 151).

Ausbeute: 7,6 g(18%) Farbloses Kristallpulver.

Schmp. 98°C (Ethanol) (Lit¹⁶⁶): 99°C)

DC (KG/A): $R_F = 0,4$

3-Pyridyl-(p-hydroxyphenyl)-keton 62g

7 g(33 mMol) 3-Pyridyl-(p-methoxyphenyl)-keton 62h werden 18 h in 70 ml 48%-igem Bromwasserstoffsäure und 70 ml Eisessig unter Rückfluß gekocht, nach Abkühlen mit 100 ml Wasser verdünnt und mit 10%-iger Natronlauge auf pH 5 eingestellt. Beim Stehenlassen in der Kälte kristallisiert 62g aus. Weitere Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren.

Ausbeute: 4,95 g(76%) Bräunliche Kristalle.

Schmp. 194-196°C (Wasser) (Lit¹⁶⁹): 192°C)

DC (KG/A): $R_F = 0,4$

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO, TMS): $\delta = 6,75-7,75$ (m, 4 H, Aromaten-H), 7,43(dd, J=8 Hz, J=4,8 Hz, 1 H, 5-H), 8,07(dt, J=8 Hz, J=2 Hz, 1 H, 4-H), 8,60-8,83(m, 2 H, 2-H und 6-H), 10,42(s, 1 H, OH).

3-Acetyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 21

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113) aus 3 g(20 mMol) Natriumiodid, 1,2 g(5 mMol) Z-2 und 0,7 g(5 mMol) Methyl-3-pyridyl-keton in 60 ml wasserfreiem Aceton.

Ausbeute: 1,7 g(63%) Gelbe Blättchen.

Schmp. 158-160°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO, TMS): $\delta = 2,79$ (s, 3 H, CH₃-CO), 6,37 und 6,50(jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), 8,15-10,0(m, 9 H, Methin-H und Pyridinium-H), 13,4(s, 1 H, NOH).

Analyse: C₁₅H₁₇I₂N₃O₃ (541,2) Nr. 10986(CH), 11555(N),
H3941(I)

Ber.	C	33,29	H	3,17	I	46,90	N	7,77
Gef.	C	33,14	H	3,28	I	47,02	N	7,54

2-Hydroximinomethyl-3'-propionyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 73

Die Darstellung erfolgt aus 3,6 g(15 mMol) Z-2, 2 g(15 mMol) Ethyl-3-pyridyl-keton 52b und 9 g(60 mMol) Natriumiodid in 120 ml trockenem Acetonitril nach der Vorschrift AV 2 (S. 113).

Ausbeute: 7 g(84%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 186-188°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 1,14(\text{t}, J=7,2 \text{ Hz}, 3 \text{ H}, \text{CH}_2\text{-CH}_3)$, $3,32(\text{q}, J=7,2 \text{ Hz}, 2 \text{ H}, \text{CO-CH}_2\text{-CH}_3)$, $6,50$ und $6,61(\text{jeweils: s}, 2 \text{ H}, \text{N-CH}_2\text{-O})$, $8,1\text{-}10,05(\text{m}, 9 \text{ H}, \text{Methin-H und Pyridinium-H})$, $13,37(\text{s}, 1 \text{ H}, \text{NOH})$.

Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (555,2) Nr. 16332(CHN), H5368(I)

Ber.	C	34,61	H	3,45	I	45,72	N	7,57
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	C	34,41	H	3,31	I	45,53	N	7,84
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

3-Butyryl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 58

Die Darstellung gelingt nach der Vorschrift AV 2 (S. 113) mit 1,5 g(10 mMol) Propyl-3-pyridyl-keton 52c in wasserfreiem Aceton als Solvens.

Ausbeute: 2,7 g(47%) Orange Blättchen.

Schmp. 146-148°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 1,05(\text{t}, J=7,2 \text{ Hz}, 3 \text{ H}, \text{CH}_2\text{-CH}_3)$, $1,67(\text{sext}, J=7,2 \text{ Hz}, 2 \text{ H}, \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)$, $3,2(\text{t}, J=7,2 \text{ Hz}, 2 \text{ H}, \text{CO-CH}_2\text{-CH}_2)$, $6,45\text{-}6,57(\text{jeweils: s}, 2 \text{ H}, \text{N-CH}_2\text{-O})$, $8,1\text{-}10,05(\text{m}, 9 \text{ H}, \text{Methin-H und Pyridinium-H})$, $13,28(\text{s}, 1 \text{ H}, \text{NOH})$.

Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (569,2) Nr. 14259(CHN), H4860(I)

Ber.	C	35,87	H	3,72	I	44,59	N	7,38
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	C	35,93	H	3,64	I	44,40	N	7,40
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

3-Isobutyryl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 101

Die Darstellung erfolgt aus 4,5 g(30 mMol) Natriumiodid, 1,8 g(8 mMol) Z-2 und 1,1 g(7,5 mMol) Isopropyl-3-pyridyl-keton 52d in 50 ml trockenem Aceton nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113).

Ausbeute: 2,75 g(64%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 112-114°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 1,38(\text{d}, J=8 \text{ Hz}, 6 \text{ H}, \text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $3,38(\text{m}, 1 \text{ H}, \text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $6,27$ und $6,51$ (jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), $8,05-10,15(\text{m}, 9 \text{ H}, \text{Methin-H und Pyridinium-H})$, $13,3(\text{s}, 1 \text{ H}, \text{NOH})$.

Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (569,2) Nr. 19205(CH), H6361(I)

Ber. C 35,87 H 3,72 I 44,59

Gef. C 35,98 H 3,65 I 44,96

2-Hydroximinomethyl-3'-valeryl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 60

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 2 (S.113) mit 1,65 g(10 mMol) Butyl-3-pyridyl-keton 52e in Aceton als Lösungsmittel.

Ausbeute: 1,9 g(32%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 116-118°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 0,86(\text{t}, J=5,2 \text{ Hz}, 3 \text{ H}, \text{CH}_2-\text{CH}_3)$, $1,0-1,8(\text{m}, 4 \text{ H}, \text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3)$, $3,2(\text{t}, J=7,2 \text{ Hz}, 2 \text{ H}, \text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)$, $6,35$ und $6,47$ (jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), $8,05-9,95(\text{m}, 9 \text{ H}, \text{Methin-H und Pyridinium-H})$, $13,28(\text{s}, 1 \text{ H}, \text{NOH})$.

Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (583,2) Nr. 14495(CHN), H4894(I)

Ber. C 37,07 H 3,98 I 43,52 N 7,21

Gef. C 36,67 H 3,85 I 43,62 N 7,59

2-Hydroximinomethyl-3'-isovaleryl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 52

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 2 (S. 113)

mit 1,7 g(10 mMol) Isobutyl-3-pyridyl-keton 52f in wasser-freiem Acetonitril als Solvens.

Ausbeute: 3,75 g(64%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 142-144°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 1,05(\text{d}, J=7 \text{ Hz}, 6 \text{ H}, \text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $1,8-2,6(\text{m}, 1 \text{ H}, \text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $3,15(\text{d}, J=7,2 \text{ Hz}, 2 \text{ H}, \text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH})$, $6,37$ und $6,5$ (jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), $8,1-9,95(\text{m}, 9 \text{ H}, \text{Methin-H und Pyridinium-H})$, $13,35(\text{s}, 1 \text{ H}, \text{NOH})$.

Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (583,2) Nr. 13573(CHN), H4651(I)

Ber.	C	37,07	H	3,98	I	43,52	N	7,21
Gef.	C	36,84	H	4,02	I	43,62	N	7,23

2-Hydroximinomethyl-3'-pivaloyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 32

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113) aus 3 g(20 mMol) Natriumiodid, 1,2 g(5 mMol) Z-2 und 0,85 g(5 mMol) tert. Butyl-3-pyridyl-keton 52n in Aceton als Lösungsmittel.

Ausbeute: 1,8 g(62%) Dunkelgelbes Kristallpulver.

Schmp. 152-154°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 1,33(\text{s}, 9 \text{ H}, \text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $6,33$ und $6,48$ (jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), $8,05-9,65(\text{m}, 9 \text{ H}, \text{Methin-H und Pyridinium-H})$, $13,32(\text{s}, 1 \text{ H}, \text{NOH})$.

Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (583,2) Nr. 12079(CH), 12004(N)
H4230(I)

Ber.	C	37,07	H	3,98	I	43,52	N	7,21
Gef.	C	36,90	H	4,03	I	43,50	N	7,36

3-Hexanoyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 69

Die Synthese erfolgt nach der Vorschrift AV 2 (S. 113) mit 1,8 g(10 mMol) Pentyl-3-pyridyl-keton 52g in wasserfreiem Acetonitril als Lösungsmittel.

Ausbeute: 4,4 g(74%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 133-135°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEU): $R_F = 0,7$
 $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, TMS): $\delta = 0,83(\text{t}, 3 \text{ H}, \text{CH}_2-\text{CH}_3)$,
 0,9-1,35(m, 6 H, $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$), 3,15(t, $J=7,2 \text{ Hz}$, 2 H,
 $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 6,25 und 6,4(jeweils: s, 2 H, N- CH_2-O), 8,0-
 9,85(m, 9 H, Methin-H und Pyridinium-H), 13,25(s, 1H, NOH).

Analyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (597,3) Nr. 16183(CHN), H5307(I)

Ber.	C	38,21	H	4,22	I	42,50	N	7,04
Gef.	C	38,07	H	4,18	I	42,66	N	7,10

3-Heptanoyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 70

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 2 (S. 113)
 mit 1,95 g(10 mMol) Hexyl-3-pyridyl-keton 52h in Aceton
 als Solvens.

Ausbeute: 3,5 g(57%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 135-137°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEU): $R_F = 0,7$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, TMS): $\delta = 0,83(\text{t}, 3 \text{ H}, \text{CH}_2-\text{CH}_3)$,
 1,0-1,95(m, 8 H, $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$), 3,25(t, $J=7,2 \text{ Hz}$, 2 H,
 $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 6,33 und 6,47(jeweils: s, 2 H, N- CH_2-O), 8,05-
 9,95(m, 9 H, Methin-H und Pyridinium-H), 13,35(s, 1 H, NOH).

Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (611,3) Nr. 16184(CHN), H5308(I)

Ber.	C	39,29	H	4,45	I	41,53	N	6,87
Gef.	C	39,16	H	4,34	I	41,50	N	6,83

3-Cyclohexylcarbonyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 42

Die Synthese gelingt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2
 (S. 113) aus 3 g(20 mMol) Natriumiodid, 1,4 g(5,8 mMol)
 Z-2 und 1,1 g(5,5 mMol) Cyclohexyl-3-pyridyl-keton 52i
 in wasserfreiem Aceton als Solvens.

Ausbeute: 2 g(57%) Gelbe Blättchen.

Schmp. 146-148°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEU): $R_F = 0,7$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, TMS): $\delta = 0,8-2,2(\text{m}, 10 \text{ H},$
 Cyclohexan-H), 3,3-3,9(m, 1 H, CO-CH), 6,58 und 6,64(jeweils:

s, 2 H, N-CH₂-O), 8,15-10,05(m, 9 H, Methin-H und Pyridinium-H), 13,37(s, 1 H, NOH).

Analyse: C₂₀H₂₅I₂N₃O₃ (609,3) Nr. 12671(CH), 12642(N),
H4400(I)

Ber.	C	39,42	H	4,14	I	41,66	N	6,90
Gef.	C	39,42	H	4,23	I	41,56	N	6,85

2-Hydroximinomethyl-3'-octanoyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 93

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113) aus 9 g(60 mMol) Natriumiodid, 3,7 g(15 mMol) Z-2 und 3,1 g(15 mMol) Heptyl-3-pyridyl-keton 52j in 130 ml wasserfreiem Aceton als Solvens.

Ausbeute: 7,45 g(79%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 136-138°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): R_F = 0,8

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO, TMS): δ = 0,84(t, 3 H, CH₂-CH₃), 0,9-2,05(m, 10 H, CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 3,21(t, J=7,2 Hz, 2 H, CO-CH₂-CH₂), 6,35 und 6,47(jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), 8,1-9,95(m, 9 H, Methin-H und Pyridinium-H), 13,26(s, 1 H, NOH).

Analyse: C₂₁H₂₉I₂N₃O₃ (625,3) Nr. 18667(CHN), H6169(I)

Ber.	C	40,33	H	4,67	I	40,59	N	6,72
Gef.	C	40,20	H	4,63	I	40,22	N	6,48

2-Hydroximinomethyl-3'-nonanoyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 82

Die Synthese gelingt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113) mit 2,2 g(10 mMol) Octyl-3-pyridyl-keton 52k in Aceton als Lösungsmittel.

Ausbeute: 4,53 g(71%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 138-140°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): R_F = 0,8

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO, TMS): δ = 0,8(t, 3 H, CH₂-CH₃), 0,85-1,8(m, 12 H, CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 3,25(t, J=7,2 Hz, 2 H, CO-CH₂-CH₂), 6,42 und 6,53(jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), 8,15-10,0(m, 9 H, Methin-H und Pyridinium-H), 13,4(s, 1 H, NOH).

Analyse: $C_{22}H_{31}I_2N_3O_3$ (639,3) Nr. 17538(CHN), H5870(I)

Ber. C 41,33 H 4,89 I 39,70 N 6,57

Gef. C 41,31 H 4,84 I 39,47 N 6,39

2-Hydroximinomethyl-3'-undecanoyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 81

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113) mit 2,45 g(10 mMol) Decyl-3-pyridyl-keton 52l in Aceton als Solvens.

Ausbeute: 4,4 g(66%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. $136-138^{\circ}C$ (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,9$

1H -NMR-Spektrum ($[D_6]DMSO, TMS$): $\delta = 0,85(t, 3 H, CH_2-\underline{CH_3})$, $0,85-1,9(m, 16 H, CH_2-(\underline{CH_2})_8-CH_3)$, $3,25(t, J=7,2 Hz, 2 H, CO-\underline{CH_2}-CH_2)$, $6,38$ und $6,48$ (jeweils: s, 2 H, N- $\underline{CH_2}-O$), $8,15-9,9(m, 9 H, Methin-H$ und Pyridinium-H), $13,3(s, 1 H, NOH)$.

Analyse: $C_{24}H_{35}I_2N_3O_3$ (667,4) Nr. 17647(CHN), H5877(I)

Ber. C 43,19 H 5,29 I 38,04 N 6,30

Gef. C 43,32 H 5,30 I 37,87 N 6,28

2-Hydroximinomethyl-3'-tridecanoyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 62

Die Darstellung gelingt nach der Vorschrift AV 2 (S. 113) mit 2,75 g(10 mMol) Dodecyl-3-pyridyl-keton 52m in wasserfreiem Acetonitril als Lösungsmittel.

Ausbeute: 4,75 g(68%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. $138-140^{\circ}C$ (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,9$

1H -NMR-Spektrum ($[D_6]DMSO, TMS$): $\delta = 0,85(t, 3 H, CH_2-\underline{CH_3})$, $0,9-1,8(m, 20 H, CH_2-(\underline{CH_2})_{10}-CH_3)$, $3,15(t, J=7,2 Hz, 2 H, CO-\underline{CH_2}-CH_2)$, $6,47$ und $6,59$ (jeweils: s, 2 H, N- $\underline{CH_2}-O$), $8,05-10,0(m, 9 H, Methin-H$ und Pyridinium-H), $13,35(s, 1 H, NOH)$.

Analyse: $C_{26}H_{39}I_2N_3O_3$ (695,4) Nr. 14651(CHN), H4959(I)

Ber. C 44,90 H 5,65 I 36,50 N 6,04

Gef. C 44,80 H 5,85 I 36,58 N 5,88

2-Hydroximinomethyl-3'-isonitrosoacetyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 77

Die Synthese gelingt nach der Vorschrift AV 2 (S. 113) mit 1,5 g(10 mmol) Hydroximinomethyl-3-pyridyl-keton 52p in Aceton als Solvens.

Ausbeute: 4,92 g(86%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 149-151°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 6,51$ und $6,67$ (jeweils: s, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{-O}$), $7,95\text{--}10,1$ (m, 10 H, 2xMethin-H und Pyridinium-H), $13,5$ (s, 2 H, 2 x NOH).

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_4$ (570,2) Nr. 17178(CHN), H5651(I)

Ber.	C	31,60	H	2,83	I	44,52	N	9,83
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	C	31,66	H	2,85	I	44,42	N	9,67
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

3-Benzylcarbonyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 54

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113) aus 4 g(27 mmol) Natriumiodid, 1,7 g(7 mmol) Z-2 und 1,4 g(7 mmol) Benzyl-3-pyridyl-keton 52o in Acetonitril als Lösungsmittel.

Ausbeute: 2,9 g(67%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 146-148°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 4,78$ (s, 2 H, CO-CH_2), $6,52$ und $6,65$ (jeweils: s, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{-O}$), $7,44$ (s, 5 H, Aromaten-H), $8,2\text{--}10,1$ (m, 9 H, Methin-H und Pyridinium-H), $13,43$ (s, 1 H, NOH).

Analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (617,2) Nr. 13735(CH), 13689(N)
H4702(I)

Ber.	C	40,86	H	3,43	I	41,12	N	6,81
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	C	40,64	H	3,62	I	41,39	N	6,86
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

3-Cinnamoyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 47

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift AV 2 (S. 113)

mit 2,1 g(10 mMol) 3-Pyridyl-styryl-keton 61b in wasser-freiem Aceton als Solvens.

Ausbeute: 4,5 g(71%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 161-163°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEU): $R_f = 0,7$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO,TMS): $\delta = 6,53$ und $6,59$ (jeweils: s, 2 H, N- CH_2 -O), 7,45-10,15(m, 15 H, Methin-H, $\text{CH}=\text{CH}$, Aromaten-H und Pyridinium-H), 13,35(s, 1 H, NOH).

Analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (629,3) Nr. 12748(CH), 12755(N),
H4433(I)

Ber.	C	41,99	H	3,36	I	40,34	N	6,68
Gef.	C	41,74	H	3,51	I	40,20	N	6,79

3-(3,4-Dichlor-cinnamoyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxy-dimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 50

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113) aus 3,6 g(24 mMol) Natriumiodid, 1,45 g (6 mMol) Z-2 und 1,7 g(6 mMol) (3,4-Dichlorstyryl)-3-pyridyl-keton 61d in trockenem Aceton als Solvens.

Ausbeute: 2,3 g(55%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 154-156°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEU): $R_f = 0,9$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO,TMS): $\delta = 6,52$ und $6,57$ (jeweils: s, 2 H, N- CH_2 -O), 7,65-10,2(m, 14 H, Methin-H, $\text{CH}=\text{CH}$, Aromaten-H und Pyridinium-H), 13,31(s, 1 H, NOH).

Analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (698,2) Nr. 13288(CH), 13265(N),
H4607(I)

Ber.	C	37,85	H	2,74	I	36,36	N	6,02
Gef.	C	37,69	H	2,95	I	36,51	N	5,82

3-Benzoyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 12

Die Synthese der Substanz gelingt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113) aus 150 g(1 Mol) Natriumiodid, 72 g (0,3 Mol) Z-2 und 56 g(0,3 Mol) Phenyl-3-pyridyl-keton 62b in 1,2 l wasserfreiem Aceton als Solvens.

Ausbeute: 118 g(64%) Dunkelgelbe Kristallkörner.

Schmp. 156-158°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): R_F = 0,7
 $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): δ = 6,39 und 6,52 (jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), 7,45-9,7 (m, 14 H, Methin-H, Aromaten-H und Pyridinium-H), 13,3 (s, 1 H, NOH).

Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (603,2) Nr. 10112(CH), 11495(N),
H4179(I)

Ber.	C	39,82	H	3,17	I	42,08	N	6,97
Gef.	C	39,85	H	3,40	I	41,81	N	7,06

2-Hydroximinomethyl-3'-(p-toluoyl)-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 46

Die Darstellung erfolgt mit 2 g (10 mmol) 3-Pyridyl-(p-tolyl)-keton 62d nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113) in Aceton als Lösungsmittel.

Ausbeute: 4,8 g (78%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 145-147°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): R_F = 0,7

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): δ = 2,56 (s, 3 H, CH₃), 6,51 und 6,59 (jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), 7,3-9,9 (m, 13 H, Methin-H, Aromaten-H und Pyridinium-H), 13,43 (s, 1 H, NOH).

Analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (617,2) Nr. 12747(CH), 12641(N),
H4432(I)

Ber.	C	40,86	H	3,43	I	41,12	N	6,81
Gef.	C	40,53	H	3,55	I	41,29	N	6,88

3-(p-tert. Butylbenzoyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 43

Die Darstellung gelingt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113) mit 2,4 g (10 mmol) (p-tert. Butylphenyl)-3-pyridyl-keton 62e in Aceton als Solvens.

Ausbeute: 2,2 g (33%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 147-149°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): R_F = 0,8

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): δ = 1,4 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 6,5 und 6,63 (jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), 7,6-9,9 (m, 13 H, Methin-H, Aromaten-H und Pyridinium-H), 13,38 (s, 1 H, NOH).

Analyse: $C_{24}H_{27}I_2N_3O_3$ (659,3) Nr. 12727(CH), 12718(N)
H4422(I)

Ber.	C	43,72	H	4,13	I	38,50	N	6,37
Gef.	C	43,56	H	4,18	I	38,41	N	6,60

3-(p-Chlorbenzoyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid) HGG 44

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift
AV 2 (S.113) mit 2,2 g(10 mMol) (p-Chlorphenyl)-3-pyridyl-
keton 62f in Aceton als Lösungsmittel.

Ausbeute: 3,9 g(61%) Gelbe Nadeln.

Schmp. 152-154°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,8$

1H -NMR-Spektrum ($[D_6]$ DMSO,TMS): $\delta = 6,42$ und $6,54$ (jeweils:
s, 2 H, N-CH₂-O), 7,6-9,75(m, 13 H, Methin-H, Aromaten-H
und Pyridinium-H), 13,32(s, 1 H, NOH).

Analyse: $C_{20}H_{18}ClI_2N_3O_3$ (637,7) Nr. 12728(CH), 12719(N),
H 4423(I)

Ber.	C	37,67	H	2,85	I	39,81	N	6,59
Gef.	C	37,43	H	2,92	I	39,93	N	6,37

2-Hydroximinomethyl-3'-(p-hydroxybenzoyl)-1,1'-oxydi-
methylen-di(pyridiniumiodid) HGG 83

Die Synthese gelingt mit 2 g(10 mMol) p-Hydroxyphenyl-3-
pyridyl-keton 52g in trockenem Aceton als Solvens nach
der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113).

Ausbeute: 5,32 g(86%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 158-160°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

1H -NMR-Spektrum ($[D_6]$ DMSO,TMS): $\delta = 6,43$ und $6,53$ (jeweils:
s, 2 H, N-CH₂-O), 6,9-8,05(m, 4 H, Aromaten-H), 8,2-9,8
(m, 9 H, Methin-H und Pyridinium-H), 10,83(s,1 H, OH),
13,36(s, 1 H, NOH).

Analyse: $C_{20}H_{19}I_2N_3O_4$ (619,2) Nr. 17790(CHN), H5911(I)

Ber.	C	38,79	H	3,09	I	40,99	N	6,79
Gef.	C	38,98	H	3,07	I	40,73	N	6,48

2-Hydroximinomethyl-3'-(p-methoxybenzoyl)-1,1'-oxy-
dimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 39

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113) aus 3 g (20 mMol) Natriumiodid, 1,2 g (5 mMol) Z-2 und 1,1 g (5 mMol) p-Methoxyphenyl-3-pyridyl-keton 62h in 60 ml wasserfreiem Aceton.

Ausbeute: 2,4 g (76%) Gelbe Blättchen.

Schmp. 125-127°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO, TMS): $\delta = 3,95$ (s, 3 H, OCH_3), 6,43 und 6,55 (jeweils: s, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{-O}$), 7,0-9,8 (m, 13 H, Methin-H, Aromaten-H und Pyridinium-H), 13,37 (s, 1 H, NOH).

Analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_4$ (633,2) Nr. 12078(CH), 12032(N),
H4234(I)

Ber.	C	39,83	H	3,34	I	40,08	N	6,64
Gef.	C	39,56	H	3,50	I	40,26	N	6,67

3-Benzyl-pyridin 63 ¹²⁷⁾

Nach einer Organikum-Vorschrift ¹⁵⁵⁾ werden 9,16 g (50 mMol) Phenyl-3-pyridyl-keton, 9,4 g (150 mMol) einer 80%-igen Hydrazinhydrat-lösung und 11,2 g (200 mMol) gepulvertes Kaliumhydroxid in 50 ml Triethylenglycol 2 h unter Rückfluß erhitzt, dann der Rückflußkühler durch einen absteigenden Kühler ersetzt und ein Gemisch aus Hydrazinhydrat und Wasser abdestilliert. Die Temperatur wird solange bei 195°C gehalten, bis die Stickstoffentwicklung beendet ist (ca. 4 h). Nach Abkühlen verdünnt man die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser und extrahiert mehrfach mit Ether. Nach Trocknen der organischen Phase über Kaliumhydroxid und nach Abziehen des Lösungsmittels liefert die fraktionierte Destillation 63.

Ausbeute: 6,4 g (76%) Farblose Flüssigkeit, die nach kurzer Zeit erstarrt.

Sdp. 92-93°C / 0,1 Torr (Lit ¹²⁷⁾: 153-156°C / 15 Torr

$n_D^{30} = 1,5808$

DC (KG/A): $R_F = 0,3$

3-Benzyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 29

Die Darstellung gelingt nach der Vorschrift AV 2 (S. 113) aus 3 g (20 mMol) Natriumiodid, 1,2 g (5 mMol) Z-2 und 0,85 g (5 mMol) 3-Benzyl-pyridin 63 in 60 ml wasserfreiem Acetonitril als Lösungsmittel.

Ausbeute: 1,8 g (61%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 114-116°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $\underline{R}_F$ = 0,7

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, TMS): δ = 4,3 (s, 2 H, CH_2), 6,3 und 6,53 (jeweils: s, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{-O}$), 7,4 (s, 5 H, Aromaten-H), 8,05-9,75 (m, 9 H, Methin-H und Pyridinium-H), 13,4 (s, 1 H, NOH).

Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_2$ (589,2) Nr. 11443(CH), 11498(N),
H4086(I)

Ber.	C	40,76	H	3,59	I	43,08	N	7,13
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	C	40,79	H	3,80	I	42,82	N	6,96
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

1-Phenyl-3-(3-pyridyl)-propenon 64a ¹²⁰⁾

Die Synthese der Verbindung erfolgt analog der allgemeinen Vorschrift AV 6 (S. 150) aus 5,35 g (50 mMol) 3-Pyridincarbaldehyd und 3 g (25 mMol) Acetophenon.

Ausbeute: 3,2 g (60%) Gelbliches Kristallpulver.

Schmp. 102°C (Ethanol/Wasser) (Lit ¹²⁰⁾: 101-102°C)

DC (KG/A): $\underline{R}_F$ = 0,3

1-(p-Chlorphenyl)-3-(3-pyridyl)-propenon 64b

Die Darstellung gelingt nach der allgemeinen Vorschrift AV 6 (S. 150) aus 5,35 g (50 mMol) 3-Pyridincarbaldehyd und 7,73 g (50 mMol) 4-Chloracetophenon.

Ausbeute: 6,5 g (53%) Farblose Nadeln.

Schmp. 125°C (Ethanol/Wasser)

DC (KG/A): $\underline{R}_F$ = 0,4

3-Benzoylvinylen-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 41

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113) mit 2,1 g (10 mmol) 1-Phenyl-3-(3-pyridyl)-propenon 64a in wasserfreiem Aceton als Solvens.

Ausbeute: 3,3 g (52%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 126-128°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 6,42$ und $6,60$ (jeweils: s, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{-O}$), $7,45\text{--}10,05$ (m, 16 H, Methin-H, CH=CH , Aromaten-H und Pyridinium-H), $13,34$ (s, 1 H, NOH).

Analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (629,3) Nr. 12672(CH), 12643(N),
H4396(I)

Ber.	C	41,99	H	3,36	I	40,34	N	6,68
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	C	41,71	H	3,64	I	40,40	N	6,67
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

3-(4-Chlorbenzoyl-vinylen)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxy-
dimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 45

Die Darstellung gelingt nach der Vorschrift AV 2 (S. 113) aus 12 g (80 mmol) Natriumiodid, 4,8 g (20 mmol) Z-2 und 5 g (20 mmol) 1-(p-Chlorphenyl)-3-(3-pyridyl)-propenon 64b in 200 ml trockenem Aceton als Solvens.

Ausbeute: 8,3 g (63%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 141-143°C (Zers.) (Wasser) DC Cell/BEW): $R_F = 0,8$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 6,46$ und $6,66$ (jeweils: s, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{-O}$), $7,7\text{--}10,2$ (m, 15 H, Methin-H, CH=CH , Aromaten-H und Pyridinium-H), $13,6$ (s, 1 H, NOH).

Analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClI}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (663,7) Nr. 12729(CH), 12720(N),
H4424(I)

Ber.	C	39,81	H	3,04	I	38,25	N	6,33
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	C	39,43	H	3,37	I	38,10	N	6,16
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

2-Benzoyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 71

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift

AV 2 (S. 113) mit 1,83 g (10 mmol) Phenyl-2-pyridyl-keton 62a (Synthese siehe S. 151) in trockenem Aceton als Lösungsmittel.

Ausbeute: 2,6 g (43%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 131-132°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO, TMS): $\delta = 6,3-6,45$ (s, 4 H, N-CH₂-O-CH₂-N), 7,35-9,85 (m, 14 H, Methin-H, Aromaten-H und Pyridinium-H), 13,30 (s, 1 H, NOH).

Analyse: C₂₀H₁₉I₂N₃O₃ (603,2) Nr. 16145 (CHN), H5320 (I)

Ber.	C	39,82	H	3,17	I	42,08	N	6,97
Gef.	C	39,55	H	3,08	I	41,87	N	6,90

4-Benzoyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 9

Die Synthese der Substanz erfolgt nach der Vorschrift

AV 2 (S. 113) aus 3 g (20 mmol) Natriumiodid, 1,2 g (5 mmol) Z-2 und 0,95 g (5 mmol) Phenyl-4-pyridyl-keton 62c (Synthese siehe S. 153) in Aceton als Solvens.

Ausbeute: 1,9 g (61%) Orange Blättchen.

Schmp. 153-155°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO, TMS): $\delta = 6,42$ und $6,54$ (jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), 7,45-9,75 (m, 14 H, Methin-H, Aromaten-H und Pyridinium-H), 13,35 (s, 1 H, NOH).

Analyse: C₂₀H₁₉I₂N₃O₃ (603,2) Nr. 16593 (CHN), H5515 (I)

Ber.	C	39,82	H	3,17	I	42,08	N	6,97
Gef.	C	39,72	H	2,96	I	42,20	N	6,97

2-Cinnamoyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 63

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift

AV 2 (S. 113) mit 2,1 g (10 mmol) 2-Pyridyl-styryl-keton 61a (Synthese siehe S. 150) in Acetonitril als Solvens.

Ausbeute: 2 g (32%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 128-130°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,8$

^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, TMS): $\delta = 6,45-6,55(\text{s}, 4 \text{ H}, \text{N-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-N})$, $7,35-9,9(\text{m}, 16 \text{ H}, \text{Methin-H}, \text{CH=CH}, \text{Aromaten-H und Pyridinium-H})$, $13,34(\text{s}, 1 \text{ H}, \text{NOH})$.

Analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (629,3) Nr. 14705(CHN), H4982(I)

Ber.	C	41,99	H	3,36	I	40,34	N	6,68
Gef.	C	41,84	H	3,32	I	40,26	N	6,52

4-Cinnamoyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 49

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113) mit 2,1 g (10 mmol) 4-Pyridyl-styryl-keton 61c in Acetonitril als Lösungsmittel.

Ausbeute: 4,9 g (78%) Orange-rote Kristalle.

Schmp. $151-153^\circ\text{C}$ (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,8$

^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, TMS): $\delta = 6,47$ und $6,63$ (jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), $7,3-9,95(\text{m}, 16 \text{ H}, \text{Methin-H}, \text{CH=CH}, \text{Aromaten-H und pyridinium-H})$, $13,34(\text{s}, 1 \text{ H}, \text{NOH})$.

Analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (629,3) Nr. 13301(CH), 13262(N), H4594(I)

Ber.	C	41,99	H	3,36	I	40,34	N	6,68
Gef.	C	41,73	H	3,64	I	40,40	N	6,62

1-(3-Brompropyl)-2-hydroximinomethyl-pyridinium-bromid ⁶⁷⁾ ZS-2

Die Synthese dieser Zwischenverbindung erfolgt nach einer Literaturvorschrift aus 6,1 g (50 mmol) 2-Pyridincarbaldoxim und 30,3 g (150 mmol) 1,3-Dibrompropan in 40 ml wasserfreiem Aceton.

Ausbeute: 1,05 g (6,5%) Bräunliche Kristalle.

Schmp. $163-165^\circ\text{C}$ (Zers.) (aus HBr-haltigem Methanol)

(Lit ⁶⁷⁾: Schmp. 163°C) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

(Lit ⁶⁷⁾: $R_F = 0,74$)

3-Benzoyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-(1,3-propan)-
di(pyridiniumbromid)

HGG 37

4,2 g (13 mMol) ZS-2 und 4,8 g (26 mMol) Phenyl-3-pyridylketon 62b werden in 70 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid 8 h unter Feuchtigkeitsausschluß bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand mit mehreren Portionen trockenem Aceton digeriert. Der Feststoff läßt sich aus Ethanol umkristallisieren.

Ausbeute: 3,6 g (48%) Bräunliche, hygroskopische Kristalle. Schmp. ab 78°C (Zers.) (Ethanol) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

¹H-NMR-Spektrum (CD₃)₂SO, TMS): $\delta = 1,2(t, 3H, CH_3, 3H, O-CH_2-CH_3)$, $3,4(q, J=6,8 Hz, 2H, O-CH_2-CH_3)$, $3,5-3,75(m, 4H, CH_2-CH_2-CH_2 \text{ und } H_2O)$, $4,7-5,3(m, 4H, N-CH_2-CH_2-CH_2-N)$, $7,5-9,7(m, 14H, \text{Methin-H, Aromaten-H und Pyridinium-H})$, $13,14(s, 1H, NH)$.

Analyse: C₂₁H₂₁Br₂N₃O₂ x C₂H₅OH x H₂O (571,3)

Nr. 12047(CH), 12003(N), H4229(Br)

Ber.	C	48,35	H	5,12	Br	27,98	N	7,35
Gef.	C	48,42	H	5,45	Br	28,95	N	7,12

1-(3-Bromomethyl-benzyl)-2-hydroximinomethyl-pyridinium-
bromid ZS-m-X⁽²¹⁾

Die Synthese erfolgt nach einer Vorschrift aus der Literatur aus 2,45 g (20 mMol) 2-Pyridincarbaldoxim und 10,55 g (40 mMol) m-Xylylendibromid in 80 ml wasserfreiem 2-Butanon.

Ausbeute: 2,1 g (27%) Leicht grünliche Kristalle.

Schmp. 179-180°C (Zers.) (aus HBr-haltigem Methanol) (Lit¹²⁹): Schmp. 177°C DC (Cell/BEW): $R_F = 0,8$ (Lit¹²⁹: 0,8)

3-Cyclohexylcarbonyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-(m-xylylen)-
di(pyridiniumbromid)

HGG 61

1,5 g (4 mMol) ZS-m-X und 1,5 g (8 mMol) Cyclohexyl-3-pyridylketon 52i werden in 40 ml trockenem Acetonitril unter

Feuchtigkeitsausschluß 10 h bei 80°C gerührt. Nach längerem Stehenlassen in der Kälte bilden sich Kristalle, die aus Ethanol umkristallisiert werden können.

Ausbeute: 1,1 g(49%) Farbloses Kristallpulver.

Schmp. 170-172°C (Zers.) (Ethanol) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,8$

Analyse: $C_{26}H_{29}Br_2N_3O_2$ (575,3) Nr. 14509(CHN), H4901(Br)

Ber.	C	54,27	H	5,08	Br	27,78	N	7,30
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Gef.	C	53,82	H	5,16	Br	27,51	N	7,36
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

2,2'-Dibromdiethylether 130)

Die Synthese gelingt nach einer Literaturvorschrift aus 100 g(0,37 Mol) Phosphortribromid und 47 g(0,44 Mol) Diethylenglycol. Die Ausbeute beträgt 84,4 g(83%) einer farblosen Flüssigkeit.

Sdp. 96-97°C / 14 Torr (Lit¹³⁰): 93-94°C / 10 Torr)

IR-Spektrum (Flüssig): 1105 cm⁻¹(COC, Ether)

$n_D^{22} = 1,5089$

1-(2'-Bromethoxyethyl)-2-hydroximinomethyl-pyridinium-bromid

ZG-2

3,7 g(30 mMol) 2-Pyridincarbaldoxim und 7,4 g(32 mMol) 2,2'-Dibromdiethylether werden in 60 ml wasserfreiem 2-Butanon unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Tage unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen trennt man den bräunlichen Niederschlag ab, wäscht ihn mit wasserfreiem Aceton und trocknet ihn im Vakuum bei 50°C (0,2 Torr). Das Produkt wird ohne weitere Reinigung für die folgenden Umsetzungen verwendet.

Ausbeute: 0,75 g(7%) Bräunliches Kristallpulver.

Schmp. 163-165°C DC (Cell/BEW): $R_F = 0,8$

IR-Spektrum (KBr): 1105 cm⁻¹(COC, Ether), 1005 cm⁻¹(NO, Oxim).

Analyse: $C_{10}H_{14}Br_2N_2O_2$ (354,1) Nr. 18708(CHN), H6193(Br)

Ber.	C	33,92	H	3,99	Br	45,14	N	7,91
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Gef.	C	34,25	H	3,85	Br	45,24	N	8,06
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

2,2'-Bis(hydroximinomethyl)-1,1'-(2,2'-oxydiethylen)-
di(pyridiniumbromid)

HGG 97

3,7 g(30 mMol) 2-Pyridincarbaldoxim und 3,7 g(15 mMol) 2,2'-Dibromdiethylether werden in 30 ml Wasser und 5 ml Methanol unter Rückfluß erhitzt. Nach 3-tägiger Reaktionszeit verdünnt man die braune Lösung mit 50 ml Wasser, schüttelt mehrfach mit Chloroform aus und engt die wässrige Phase am Rotationsverdampfer weitgehendst ein. Der grüne, schmierige Rückstand wird in Ethanol unter Zusatz von etwas Wasser in der Hitze gelöst und mit Aktivkohle entfärbt. Beim Abkühlen kristallisiert HGG 97 in farblosen Kristallen. Ausbeute: 1,35 g (19%)

Schmp. 232-234°C (Zers.) (Ethanol/Wasser)

DC (Cell/BEW): $R_F = 0,4$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 3,3-4,25(\text{m}, 4 \text{ H}, (\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2\text{O})$, $4,55-5,4(\text{m}, 4 \text{ H}, \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N})$, $7,9-9,6(\text{m}, 10 \text{ H}, 2 \times \text{Methin-H und Pyridinium-H})$, $13,28(\text{s}, 2 \text{ H}, 2 \times \text{NOH})$.

Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (476,2) Nr. 18707(CHN), H6192(Br)

Ber.	C	40,35	H	4,23	Br	33,57	N	11,77
Gef.	C	39,86	H	4,32	Br	33,58	N	11,10

2,3'-Bis(hydroximinomethyl)-1,1'-(2,2'-oxydiethylen)-
di(pyridiniumbromid)

HGG 99

In 70 ml wasserfreiem Acetonitril werden unter Feuchtigkeitsausschluß 3,3 g(9 mMol) ZG-2 (Synthese siehe S.171) und 1,4 g(11 mMol) 3-Pyridincarbaldoxim bei 90°C 24 h gerührt. Nach Abkühlen saugt man den Feststoff ab, wäscht ihn mit wasserfreiem Ethanol und mit Ether und kristallisiert aus wässrigem Ethanol unter Zusatz von Aktivkohle um.

Ausbeute: 0,87 g(20 %) Bräunliche Kristalle.

Schmp. 216-218°C (Zers.) (Ethanol/Wasser)

DC (Cell/BEW): $R_F = 0,5$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 3,6-4,15(\text{m}, 4 \text{ H}, \text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)$, $4,6-5,2(\text{m}, 4 \text{ H}, 2 \times \text{N}-\text{CH}_2)$, $7,85-9,5(\text{m}, 10 \text{ H}, 2 \times \text{Methin-H und Pyridinium-H})$, $12,28(\text{s}, 1 \text{ H}, 3'-\text{NOH})$, $13,15(\text{s}, 1 \text{ H}, 2-\text{NOH})$.

Analyse: $C_{16}H_{20}Br_2N_4O_3$ (476,2) Nr. 18868(CHN), H6260(Br)

Ber. C 40,35 H 4,23 Br 33,57 N 11,77

Gef. C 40,14 H 4,11 Br 33,47 N 11,40

2,4'-Bis(hydroximinomethyl)-1,1'-(2,2'-oxydiethylen)-
di(pyridiniumbromid)

HGG 100

Die Darstellung gelingt in Analogie zur Synthese von HGG 99 mit 3,3 g(9 mMol) ZG-2 und 1,4 g(11 mMol) 4-Pyridincarbaldoxim. Ausbeute: 1,85 g(42%) Bräunliche Kristalle.

Schmp. 226-228°C (Zers.) (Ethanol/Wasser)

DC (Cell/BEW): $R_F = 0,5$

1H -NMR-Spektrum ($[D_6]$ DMSO,TMS): $\delta = 3,65-4,1(m, 4 H, CH_2-O-CH_2)$ 4,6-5,25(m, 4 H, 2 x N- CH_2), 8,0-9,45(m, 10 H, 2 x Methin-H und Pyridinium-H), 12,8-13,25(m, 2 H, 2 xNH).

Analyse: $C_{16}H_{20}Br_2N_4O_3$ (476,2) Nr. 18869(CHN), H6261(Br)

Ber. C 40,35 H 4,23 Br 33,57 N 11,77

Gef. C 40,16 H 4,10 Br 33,58 N 11,59

3-Aminocarbonyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-(2,2'-oxydiethylen)-di(pyridiniumbromid)

HGG 98

Die Synthese erfolgt analog der Darstellung von HGG 99 aus 2,9 g(8 mMol) ZG-2 und 1,2 g(10 mMol) Nikotinamid in 50 ml wasserfreiem Acetonitril.

Ausbeute: 2,6 g(68%) Farbloses Kristallpulver.

Schmp. 252-254°C (Zers.) (Ethanol/Wasser)

DC (Cell/BEW): $R_F = 0,2$

1H -NMR-Spektrum ($[D_6]$ DMSO,TMS): $\delta = 3,75-4,15(m, 4 H, CH_2-O-CH_2)$, 4,7-5,15(m, 4 H, 2 x N- CH_2), 8,0-9,65(m, 11 H, Methin-H, CO-NH₂ und Pyridinium-H), 13,25(s, 1 H, NOH).

Analyse: $C_{16}H_{20}Br_2N_4O_3$ (476,2) Nr. 18810(CHN), H6207(Br)

Ber. C 40,35 H 4,23 Br 33,57 N 11,77

Gef. C 40,16 H 4,14 Br 33,46 N 11,81

3-Benzoyl-3'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 53

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 2 (S.113) aus 6 g(40 mMol) Natriumiodid, 2,4 g(10 mMol) Z-3 und 1,85 g(10 mMol) Phenyl-3-pyridyl-keton 62b in 80 ml wasserfreiem Aceton als Solvens.

Ausbeute: 4 g(66%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 146-148°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO,TMS): $\delta = 6,37$ und $6,42$ (jeweils: s, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{-O}$), $7,3\text{-}9,9$ (m, 14 H, Methin-H, Aromaten-H und Pyridinium-H), $12,33$ (s, 1 H, NOH).

Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (603,2) Nr. 13599(CH), 13577(N),
H4652(I)

Ber.	C	39,82	H	3,17	I	42,08	N	6,97
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	C	39,65	H	3,27	I	42,26	N	6,89
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

3-Benzoyl-4'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HGG 33

Die Synthese erfolgt in Analogie zur allgemeinen Vorschrift AV 2 (S. 113) aus 3 g(20 mMol) Natriumiodid, 1,2 g(5 mMol) Z-4 und 1 g(5 mMol) Phenyl-3-pyridyl-keton 62b in 50 ml trockenem Aceton als Lösungsmittel.

Ausbeute: 1,8 g(60%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 170-172°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO,TMS): $\delta = 6,25$ und $6,43$ (jeweils: s, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{-O}$), $7,4\text{-}9,9$ (m, 14 H, Methin-H, Aromaten-H und Pyridinium-H), $13,05$ (s, 1 H, NOH).

Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (603,2) Nr. 11663(CH), 11647(N)
H4129(I)

Ber.	C	39,82	H	3,17	I	42,08	N	6,97
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Gef.	C	40,07	H	3,32	I	42,17	N	6,87
------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von reaktiven
Zwischenverbindungen aus Pyridinbasen und 1,1'-Dichlordi-
methylether 71.

AV 8

Eine turbinierte Lösung aus 0,1 Mol Pyridinbase (zuvor frisch destilliert und über basischem Aluminiumoxid chromatographiert) in 70 ml wasserfreiem 2-Butanon wird unter Feuchtigkeitsausschluß tropfenweise mit 11,5 g(0,1 Mol) 1,1'-Dichlordimethylether in 70 ml trockenem 2-Butanon versetzt. Nach kurzer Zeit beginnt sich ein Festprodukt abzuscheiden. Das Reaktionsgemisch wird 20 h bei Raumtemperatur nachgerührt, dann der Niederschlag abgesaugt, mehrfach mit trockenem 2-Butanon und mit Ether gewaschen und bei 50°C im Ölpumpenvakuum (0,1 Torr) getrocknet. Die so erhaltenen monoquartären Salze werden ohne weitere Reinigung als Quaternierungsmittel zur Darstellung von diquartären Salzen eingesetzt.

1-(Chlormethoxymethyl)-pyridiniumchlorid 71a

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 8 (S. 175) aus 7,9 g(0,1 Mol) gereinigtem Pyridin und 11,5 g(0,1 Mol) 1,1'-Dichlordimethylether.

Ausbeute: 9,4 g(48%) Farbloses, sehr hygroskopisches Kristallpulver.

DC (Cell/BEW): $R_F = 0,24$ (Die Substanz enthält noch geringe Beimengungen von 1,1'-Oxydimethylen-di(pyridiniumchlorid) mit $R_F = 0,19$)

Analyse: $C_7H_9Cl_2NO$ (194,1) Nr. 17788(CHN), H5909(Cl)

Ber.	C	43,32	H	4,67	Cl	36,54	N	7,22
Gef.	C	44,17	H	4,71	Cl	35,75	N	7,47

Das Produkt wird ohne zusätzliche Reinigung zu weiteren Umsetzungen verwendet.

1-(Chlormethoxymethyl)-2-methyl-pyridiniumchlorid 71b

Die Darstellung gelingt nach der Vorschrift AV 8 (S. 175) mit 9,3 g(0,1 Mol) gereinigtem 2-Pikolin.

Ausbeute: 4,3 g(21%) Farbloses, hygroskopisches Kristallpulver.

Schmp. 148-150°C (Zers.) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,69$

(Die Substanz enthält noch geringe Beimengungen an 2,2'-Dimethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumchlorid) mit $R_F = 0,45$)

Analyse: $C_8H_{11}Cl_2NO$ (208,1) Nr. 16319(CHN), H5745(Cl)

Ber.	C	46,17	H	5,33	Cl	34,08	N	6,73
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Gef.	C	45,93	H	5,36	Cl	33,96	N	6,75
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

1-(Chlormethoxymethyl)-3-methyl-pyridiniumchlorid 71c

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 8 (S. 175) mit 9,3 g(0,1 Mol) gereinigtem 3-Pikolin.

Ausbeute: 6,35 g(61%) Farbloses, sehr hygroskopisches Kristallpulver.

Schmp. 140-142°C (Zers.)

DC (Cell/BEW): $R_F = 0,70$ (Die Substanz enthält noch Beimengungen von 3,3'-Dimethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumchlorid) mit $R_F = 0,47$)

Analyse: $C_8H_{11}Cl_2NO$ (208,1) Nr. 19025(CHN), H6568(Cl)

Ber.	C	46,17	H	5,33	Cl	34,09	N	6,73
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Gef.	C	46,16	H	5,53	Cl	33,80	N	6,98
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

1-(Chlormethoxymethyl)-4-methyl-pyridiniumchlorid 71d

Die Synthese gelingt nach der allgemeinen Vorschrift

AV 8 (S. 175) mit 9,3 g(0,1 Mol) gereinigtem 4-Pikolin.

Ausbeute: 7,25 g(69%) Farbloses, äußerst hygroskopisches Kristallpulver.

Schmp. 132-134°C (Zers.)

DC (Cell/BEW): $R_F = 0,67$ (Es sind außerdem Beimengungen an 4,4'-Dimethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumchlorid) enthalten mit $R_F = 0,48$)

Analyse: $C_8H_{11}Cl_2NO$ (208,1) Nr. 19220(CHN), H6614(Cl)

Ber.	C	46,17	H	5,33	Cl	34,09	N	6,73
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Gef.	C	46,93	H	5,63	Cl	33,09	N	6,87
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

1-(Chlormethoxymethyl)-2,4-dimethyl-pyridiniumchlorid 71e

Die Darstellung gelingt nach der Vorschrift AV 8 (S. 175) mit 10,4 g (0,1 Mol) gereinigtem 2,4-Dimethylpyridin.

Ausbeute: 12,9 g(58%) Farbloses, sehr hygroskopisches Kristallpulver.

Schmp. 126-128°C (Zers.)

DC (Cell/BEW): $R_F = 0,70$ (Die Substanz enthält noch Beimengungen von 2,2',4,4'-Tetramethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumchlorid) mit $R_F = 0,53$)

Analyse: $C_9H_{13}Cl_2NO$ (222,1) Nr. 17789(CHN), H5910(Cl)

Ber. C	48,66	H	5,90	Cl	31,93	N	6,31
--------	-------	---	------	----	-------	---	------

Gef. C	49,70	H	6,21	Cl	31,81	N	6,35
--------	-------	---	------	----	-------	---	------

Die Substanz wird ohne weitere Reinigung zu den Umsetzungen verwendet.

4-tert. Butyl-1-(chlormethoxymethyl)-pyridiniumchlorid 71f

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 8 (S. 175) aus 6,8 g(50 mMol) 4-tert. Butylpyridin und 6,35 g (55 mMol) 1,1'-Dichlordimethylether in insgesamt 60 ml wasserfreiem 2-Butanon.

Ausbeute: 9,35 g(75%) Farbloses, äußerst hygroskopisches Kristallpulver.

Schmp. 116-118°C (Zers.)

DC (Cell/BEW): $R_F = 0,74$ (Die Substanz enthält noch Beimengungen von 1,1'-Oxydimethylen-di(4-tert. butyl-pyridiniumchlorid) (=SAD 128) mit $R_F = 0,57$)

Die Substanz wird ohne zusätzliche Reinigung für die weiteren Umsetzungen verwendet.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von diquartären Pyridiniumsalzen aus den monoquartären Zwischenverbindungen des Typs 71.

AV 9

In eine gerührte Lösung aus 6 g(40 mMol) Natriumiodid und 1,9 g(10 mMol) Phenyl-3-pyridyl-keton 62b oder Cyclohexyl-3-pyridylketon 52i in 100 ml wasserfreiem Aceton oder Acetonitril werden 10 mMol der entsprechenden Zwischenver-

bindung 71 gegeben und unter Feuchtigkeitsausschluß 6 h gerührt. Der gelbe Feststoff wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und an der Luft getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle.

3-Benzoyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid) HGG 79

Die Synthese gelingt nach der Vorschrift AV 9 (S. 177) mit 2 g (10 mMol) 71a und 1,9 g Phenyl-3-pyridyl-keton 62b in trockenem Aceton als Solvens.

Ausbeute: 4,2 g (75%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 171-173°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,6$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, TMS): $\delta = 6,46$ und $6,63$ (jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), $7,5-9,85$ (m, 14 H, Aromaten-H und Pyridinium-H).

Analyse: C₁₉H₁₈I₂N₂O₂ (560,2) Nr. 17797(CHN), H5921(I)

Ber.	C	40,72	H	3,24	I	45,31	N	5,00
Gef.	C	40,52	H	2,95	I	45,58	N	4,99

3-Cyclonexylcarbonyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridinium-perchlorat)

HGG 86

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 9 (S. 177) aus 1,9 g (10 mMol) Cyclohexyl-3-pyridyl-keton 52i und 2 g (10 mMol) 71a in Aceton als Solvens. Beim Umkristallisieren des rohen Dipyridiniumiodids aus Wasser fällt ein gelbes Öl an. Dies löst man in 50 ml warmem Wasser und versetzt die Lösung mit 50 ml einer gesättigten Natriumperchlorat-Lösung (400 g/l). Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nochmals aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 3,15 g (62%) Farblose Nadeln.

Schmp. 190-192°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, TMS): $\delta = 0,95-2,2$ (m, 10 H, Cyclohexan-H), $3,6$ (m, 1 H, CO-CH), $6,35$ und $6,45$ (jeweils:

s, 2 H, N-CH₂-O), 8,1-9,9(m, 9 H, Pyridinium-H).

Analyse: C₁₉H₂₄Cl₂N₂O₁₀ (511,3) Nr. 17959(CHN), H5957(Cl)

Ber.	C	44,63	H	4,73	Cl	13,87	N	5,48
Gef.	C	44,79	H	4,72	Cl	14,06	N	5,37

3-Benzoyl-2'-methyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridinium-iodid)

HGG 65

Die Darstellung erfolgt aus 4,5 g(30 mMol) Natriumiodid, 1,6 g(8 mMol) Phenyl-3-pyridyl-keton 62b und 1,65 g(8 mMol) 71b in 60 ml wasserfreiem Acetonitril nach der allgemeinen Vorschrift AV 9 (S.177).

Ausbeute: 3,4 g(74%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 160-162°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO,TMS): $\delta = 3,03$ (s, 3 H, CH₃), 6,55 und 6,6(jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), 7,6-9,9(m, 13 H, Aromaten-H und Pyridinium-H).

Analyse: C₂₀H₂₀I₂N₂O₂ (574,2) Nr. 16023(CHN), H5260(I)

Ber.	C	41,83	H	3,51	I	44,21	N	4,88
Gef.	C	41,71	H	3,49	I	44,43	N	4,85

3-Cyclohexylcarbonyl-2'-methyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumperchlorat)

HGG 85

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 9 (S. 177) aus Cyclohexyl-3-pyridyl-keton 52i und 2,1 g(10 mMol) 71b in Aceton als Lösungsmittel. Das beim Umkristallisieren des Rohproduktes aus Wasser erhaltene Öl wird in 50 ml Wasser gelöst und mit 50 ml einer gesättigten Natriumperchlorat-Lösung (400 g/ l) versetzt. Das feste Dipyridiniumperchlorat wird nochmals aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 3,45 g(66%) Farbloses Kristallpulver.

Schmp. 148-150°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,8$

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO,TMS): $\delta = 1,13$ -2,3(m, 10 H, Cyclohexan-H), 3,05(s, 3 H, CH₃), 3,45(m, 1 H, CO-CH),

6,35 und 6,43(jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), 8,05-9,45(m, 8 H, Pyridinium-H).

Analyse: C₂₀H₂₆Cl₂N₂O₁₀ (525,3) Nr. 17958(CHN), H5954(Cl)

Ber. C 45,72 H 4,99 Cl 13,50 N 5,33

Gef. C 45,66 H 4,66 Cl 13,17 N 5,30

3-Benzoyl-3'-methyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumdicidio) HGG 89

Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift AV 9 (S. 177) aus Phenyl-3-pyridyl-keton 62b und 2,1 g (10 mMol) 71c in Aceton als Solvens.

Ausbeute: 3,3 g(57%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 164-166°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): R_F = 0,7

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO,TMS): δ = 2,6(s, 3 H, CH₃), 6,42 und 6,53(jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), 7,45-9,75(m, 13 H, Aromaten-H und Pyridinium-H).

Analyse: C₂₀H₂₀I₂N₂O₂ (574,2) Nr. 18092(CHN), H5997(I)

Ber. C 41,83 H 3,51 I 44,21 N 4,88

Gef. C 41,68 H 3,20 I 44,08 N 4,74

3-Benzoyl-4'-methyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumdicidio) HGG 90

Die Synthese gelingt aus 1,9 g(10 mMol) Phenyl-3-pyridyl-keton 62b und 2,1 g(10 mMol) 71d in wasserfreiem Aceton als Solvens nach der allgemeinen Vorschrift AV 9 (S. 177).

Ausbeute: 3,95 g(69%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 175-177°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): R_F = 0,7

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO,TMS): δ = 2,68(s, 3 H, CH₃), 6,43 und 6,53(jeweils: s, 2 H, N-CH₂-O), 7,6-9,85(m, 13 H, Aromaten-H und Pyridinium-H).

Analyse: C₂₀H₂₀I₂N₂O₂ (574,2) Nr. 18162(CHN), H6027(I)

Ber. C 41,83 H 3,51 I 44,21 N 4,88

Gef. C 41,47 H 3,44 I 44,20 N 4,83

3-Benzoyl-2',4'-dimethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridinium-iodid)

HGG 80

Die Synthese erfolgt nach der Vorschrift AV 9 (S. 177) aus Phenyl-3-pyridyl-keton 62b und 2,3 g (10 mMol) 71e in wasserfreiem Aceton als Lösungsmittel.

Ausbeute: 4,05 g (69%) Gelbes Kristallpulver.

Schmp. 169-171°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, TMS): $\delta = 2,63(\text{s}, 3 \text{ H}, 4'\text{-CH}_3)$, $2,93(\text{s}, 3 \text{ H}, 2'\text{-CH}_3)$, $6,43$ und $6,53$ (jeweils: s, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{-O}$), $7,5\text{-}9,9(\text{m}, 12 \text{ H}, \text{Aromaten-H und Pyridinium-H})$.

Analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (588,2) Nr. 17791(CHN), H5918(I)

Ber.	C	42,88	H	3,77	I	43,15	N	4,76
Gef.	C	42,88	H	3,68	I	43,08	N	4,86

3-Benzoyl-4'-tert.butyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridinium-iodid)

HGG 91

Die Darstellung gelingt nach der allgemeinen Vorschrift AV 9 (S. 177) aus Phenyl-3-pyridyl-keton 62b und 2,6 g (10 mMol) 71f in trockenem Aceton als Solvens.

Ausbeute: 4,9 g (79%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 210-212°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,8$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, TMS): $\delta = 1,41(\text{s}, 9 \text{ H}, \text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $6,41$ und $6,52$ (jeweils: s, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{-O}$), $7,6\text{-}9,85(\text{m}, 13 \text{ H}, \text{Aromaten-H und Pyridinium-H})$.

Analyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (616,3) Nr. 18522(CHN), H6116(I)

Ber.	C	44,82	H	4,25	I	41,19	N	4,55
Gef.	C	44,68	H	4,13	I	41,29	N	4,42

4-tert.Butyl-3'-cyclohexylcarbonyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HGG 92

Die Darstellung aus Cyclohexyl-3-pyridyl-keton 52i und 2,6 g (10 mMol) 71f in Aceton als Lösungsmittel gelingt nach der allgemeinen Vorschrift AV 9 (S. 177).

Ausbeute: 4,25 g (68%) Gelbe Kristalle.

Schmp. 199-201°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEU): $R_F = 0,8$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 0,65-2,1(\pi, 10 \text{ H, Cyclohexan-H}), 1,44(\text{s, } 9 \text{ H, C}(\text{CH}_3)_3), 3,6(\text{m, } 1 \text{ H, CO-CH}), 6,34 \text{ und } 6,45(\text{jeweils: s, } 2 \text{ H, N-CH}_2\text{-O}), 8,35-9,95(\text{m, } 8 \text{ H, Pyridinium-H})$.

Analyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (622,3) Nr. 18523(CHN), H6125(I)

Ber.	C	44,38	H	5,18	I	40,79	N	4,50
Gef.	C	44,34	H	5,05	I	41,27	N	4,18

1,1'-Oxydimethylen-di(2-methyl-pyridiniumiodid) HGG 74

Eine Lösung aus 15 g(0,1 Mol) Natriumiodid in 200 ml wasserfreiem Aceton wird unter Feuchtigkeitsausschluß mit 3,45 g(30 mmol) 1,1'-Dichlordimethylether und 5,6 g(60 mmol) 2-Methylpyridin versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann saugt man den gelben Feststoff ab, wäscht mit Aceton und trocknet ihn an der Luft. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle.

Ausbeute: 17,3 g(59%) Gelbe Nadeln.

Schmp. 293-295°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEU): $R_F = 0,5$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 2,94(\text{s, } 6 \text{ H, CH}_3), 6,4(\text{s, } 4 \text{ H, N-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-N}), 8,0-9,5(\text{m, } 8 \text{ H, Pyridinium-H})$.

Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}$ (484,1) Nr. 16333(CHN), H 6699(I)

Ber.	C	34,73	H	3,75	I	52,43	N	5,79
Gef.	C	34,47	H	3,57	I	52,63	N	5,86

1,1'-Oxydimethylen-di(3-benzoyl-pyridiniumchlorid)-semi-hydrat

HGG 36

1,2 g(10 mmol) 1,1'-Dichlordimethylether und 3,7 g(20 mmol) Phenyl-3-pyridyl-ke-ton 62b werden in 50 ml Chloroform 8 h bei 50°C unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Nach dem Abkühlen saugt man den Niederschlag ab, wäscht mit Ether und kristallisiert ihn aus 2-Propanol und etwas Wasser um.

Ausbeute: 1,4 g(29%) Farbloses, hygroskopisches Kristallpulver.

Schmp. 163-165°C (Zers.) (2-Propanol/Wasser)

DC (Cell/BEW): $R_F = 0,8$

Analyse: $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_3 \times 0,5 H_2O$ (490,4) Nr. 11844(CH),
11839(N), H4190(Cl)

Ber.	C	63,68	H	4,73	Cl	14,46	N	5,71
Gef.	C	63,74	H	5,03	Cl	14,54	N	5,95

1,1'-Oxydimethylen-di(3-cyclohexylcarbonyl-pyridinium-chlorid)-semihydrat

HGG 102

Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von HGG 36 aus 1 g(8,7 mMol) 1,1'-Dichlordimethylether und 2,85 g (15 mMol) Cyclohexyl-3-pyridyl-ke-ton 52i in 50 ml Chloroform.

Ausbeute: 4,2 g(96%) Farblose, hygroskopische Kristalle.

Schmp. 188-190°C (Zers.) (2-Propanol)

DC (Cell/BEW): $R_F = 0,9$

Analyse: $C_{26}H_{34}Cl_2N_2O_3 \times 0,5 H_2O$ (502,5) Nr. 19787(CHN)
H6510(Cl)

Ber.	C	62,14	H	6,82	Cl	14,11	N	5,57
Gef.	C	62,32	H	7,03	Cl	14,07	N	5,27

6-Methyl-nikotinsäureamid ⁹⁸⁾

Nach einer Literaturvorschrift ⁹⁸⁾ werden 16,5 g(10 mMol) 6-Methyl-nikotinsäure-ethylester 47 (Synthese siehe S. 135) in 300 ml konzentrierter Ammoniaklösung verrührt. Nach Stehenlassen über Nacht saugt man den Feststoff ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert um.

Ausbeute: 12,1 g(89%) Farbloses Kristallpulver.

Schmp. 198°C (Wasser/Ethanol) (Lit ⁹⁸⁾ : 196-197°C)

DC (KG/A): $R_F = 0,2$

¹H-NMR-Spektrum ($[D_6]$ DMSO, TMS): $\delta = 2,6(s, 3 H, CH_3)$, 7,38 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H, 5-H), 7,65(s, 2 H, NH_2), 8,26(d, $J=7,6$ Hz,

1 H, 4-H), 9,13(s, 1 H, 2-H).

6-Methyl-nikotinonitril ⁹⁸⁾

Die Darstellung erfolgt nach einer Literaturvorschrift ⁹⁸⁾ aus 44 g(0,33 Mol) 6-Methyl-nikotinsäureamid und 200 g(1,3 Mol) Phosphoroxychlorid. Die Reinigung gelingt durch Umkristallisieren aus Petrolether 60-70. Dem Umkristallisieren schließt sich als weitere Reinigungsoperation eine Sublimation im Vakuum an.

Ausbeute: 32 g(82%) Farblose Kristalle.

Schmp. 85°C (Petrolether) (Lit ⁹⁸⁾: 83-84,5°C)

DC (KG/A): $R_F = 0,4$

(6-Methyl-3-pyridyl)-phenyl-keton ⁶²ⁱ

Eine Grignardlösung aus 4,13 g(0,17 Grammatome) Magnesium und 26,6 g(0,17 Mol) Brombenzol in 100 ml wasserfreiem Ether wird bei 0°C tropfenweise mit 16 g(0,135 Mol) 6-Methyl-nikotinonitril in 380 ml trockenem Ether versetzt und nach beendeter Zugabe 6 h bei Raumtemperatur nachgerührt, dann unter Kühlen hydrolisiert mit 170 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung und 35 ml konzentrierter Salzsäure. Die Etherphase trennt man ab, die wässrige Phase stellt man mit konzentrierter Natronlauge alkalisch und schüttelt mehrfach mit Ether aus. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum destilliert. Zunächst sublimiert ab etwa 80°C bei 0,3 Torr das nicht umgesetzte Ausgangsprodukt (3,6 g Nitril). Ab 136°C bei 0,3 Torr siedet reines ⁶²ⁱ.

Ausbeute: 9,5 g(46% bezogen auf umgesetztes Nitril)

Farblose Flüssigkeit. DC (KG/A): $R_F = 0,6$

Sdp. 136-139°C / 0,3 Torr $n_D^{22} = 1,5972$

1,1'-Oxydimethylen-di(5-benzoyl-2-methyl-pyridiniumiodid) HGG 78

6 g(40 mMol) Natriumiodid, 3 g(15,2 mMol) (6-Methyl-3-pyridyl)-phenyl-keton 62i und 1 g(8,7 mMol) 1,1'-Dichlor-dimethylether werden in 100 ml trockenem Aceton bei Raumtemperatur gerührt. Nach 5 h saugt man den Feststoff ab, wäscht ihn mit Aceton, trocknet und kristallisiert aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle um.

Ausbeute: 3,4 g(65%) Gelbe Nadeln.

Schmp. 191-193°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,8$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO, TMS}$): $\delta = 3,04(\text{s}, 6 \text{ H}, \text{CH}_3)$, $6,53(\text{s}, 4 \text{ H}, \text{N-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-N})$, $6,5\text{-}8,3(\text{m}, 10 \text{ H}, \text{Aromaten-H})$, $8,53(\text{d}, J=8,4 \text{ Hz}, 2 \text{ H}, 3\text{-H und } 3'\text{-H})$, $9,07(\text{d}, J=8,4 \text{ Hz}, 2 \text{ H}, 4\text{-H und } 4'\text{-H})$, $9,79(\text{s}, 2 \text{ H}, 6\text{-H und } 6'\text{-H})$.

Analyse: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_3$ (692,3) Nr. 17155(CHN), H5638(I)

Ber.	C	48,57	H	3,79	I	36,66	N	4,05
Gef.	C	48,18	H	3,68	I	36,62	N	4,05

Austausch der Anionen von HGG 12 und HGG 42

3-Benzoyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumchlorid) x $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ x $0,5 \text{ H}_2\text{O}$ HGG 12-Cl

Methode 1: 6 g(10 mMol) HGG 12-I (Darstellung siehe S.162) werden in 200 ml Wasser in der Wärme gelöst und mit 4,3 g (30 mMol) frisch gefälltem Silberchlorid versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch 2 h bei 60°C rühren, filtriert dann die unlöslichen Silbersalze ab und engt das Filtrat im Wasserstrahlvakuum weitgehendst ein. Der gelbliche, ölige Rückstand wird in 80 ml heißem Ethanol aufgenommen und der nach dem Kühlen ausgefallene Feststoff nochmals aus Ethanol und wenig Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

Ausbeute: 4 g(84%) Farblose, sehr hygroskopische Blättchen.

Schmp. ab 78°C (Zers.) (Ethanol/Wasser)

DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, TMS): $\delta = 1,05(\text{t}, J=6,6 \text{ Hz}, 3 \text{ H}, \text{CH}_3-\text{CH}_2)$, $3,35(\text{q}, J=6,6 \text{ Hz}, 2 \text{ H}, \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O})$, $3,93(\text{s}, 2 \text{ H}, \text{CH}_2-\text{O}-\text{H} \text{ und } 0,5 \text{ H}_2\text{O})$, $6,43 \text{ und } 6,59$ (jeweils: s, 2 H, N- CH_2-O), $7,3-9,65(\text{m}, 14 \text{ H}, \text{Methin-H}, \text{Aromaten-H} \text{ und } \text{Pyridinium-H})$, $13,2(\text{s}, 1 \text{ H}, \text{NOH})$.

Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ (475,4)

Nr. 11801(CH), (N), H4178(Cl)

Ber.	C	55,58	H	5,51	Cl	14,92	N	8,84
Gef.	C	55,71	H	5,80	Cl	14,73	N	8,87

Methode 2: 6 g (10 mmol) HGG 12-I werden in 400 ml Wasser gelöst und über einen Anionenaustauscher (Amberlite IRA-400, 20-50 mesh, Cl^- -Form) chromatographiert. Nach Einengen des Eluats im Vakuum wird der ölige Rückstand wie unter Methode 1 beschrieben aufgearbeitet.

Ausbeute: 3,7 g (78%) Farblose, sehr hygroskopische Blättchen. Das Produkt ist mit dem nach Methode 1 dargestellten Präparat identisch.

Methode 3: Zu einer Lösung aus 7 g trockenem Chlorwasserstoffgas in 200 ml wasserfreiem Methanol werden 10 g (16 mmol) HGG 12-I gegeben. Man versieht den Kolben mit einem Destillationsaufsatz und erwärmt die Suspension langsam auf 80°C . Bei dieser Temperatur destilliert ein Gemisch aus Methanol und Methyljodid ab. Bei etwa 20 ml Restflüssigkeit wird Vakuum angelegt und das Lösungsmittel weitgehendst abgezogen. Die Aufarbeitung des öligen Rückstandes erfolgt wie unter Methode 1 beschrieben.

Ausbeute: 4,1 g (54%) Farblose, sehr hygroskopische Blättchen. Das Produkt ist identisch mit dem unter Methode 1 dargestellten Präparat.

3-Benzoyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumbromid)

HGG 12-Br

Methode 1: Eine Lösung aus 10 g (16 mMol) HGG 12-I (Darstellung siehe S. 162) in 500 ml Wasser wird bei 60°C mit 3,4 g (18 mMol) frisch gefälltem Silberbromid versetzt, 20 min kräftig gerührt und dann von den Silbersalzen abfiltriert. Das Filtrat wird mit einer zweiten Portion von 3,4 g (18 mMol) Silberbromid umgesetzt. Nach 1 h Rühren bei 60°C saugt man den Feststoff ab, engt das Filtrat im Vakuum so weit wie möglich ein und nimmt den gelben, öligen Rückstand in 100 ml Ethanol und etwas Wasser in der Wärme auf. Beim Abkühlen scheiden sich farblose Kristalle von HGG 12-Br ab, welche zur Reinigung nochmals umkristallisiert werden.

Ausbeute: 7,45 g (88%) Farblose Kristalle.

Schmp. 116-118°C (Zers.) (Ethanol/Wasser)

DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

Analyse: $C_{20}H_{19}Br_2N_3O_3$ (509,2) Nr. 13714(CH), 13747(N),
H4696(Br)

Ber.	C	47,17	H	3,76	Br	31,39	N	8,25
Gef.	C	47,30	H	3,91	Br	31,17	N	8,47

Methode 2: 6 g (10 mMol) HGG 12-I werden in 400 ml Wasser gelöst und über einen Anionenaustauscher (Amberlite IRA-400, 20-50 mesh, Br⁻-Form) chromatographiert. Nach Einengen des Eluats im Vakuum wird der ölige Rückstand wie unter Methode 1 beschrieben aufgearbeitet.

Ausbeute: 3,8 g (75%) Farbloses Kristallpulver.

Das Produkt ist mit dem nach Methode 1 dargestellten Salz identisch.

3-Benzoyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumperchlorat)

HGG 12-ClO₄

Man versetzt eine Lösung aus 4,8 g (10 mMol) HGG 12-Cl (Darstellung siehe S. 186) in 100 ml Wasser mit 50 ml einer gesättigten Lösung von Natriumperchlorat (400 g/l). Der

ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus viel Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 5,2 g(95%) Farblose Blättchen.

Schmp. 304-306°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

Analyse: $C_{20}H_{19}Cl_2N_3O_{11}$ (548,3) Nr. 14661(CHN), H4958(Cl)

Ber.	C	43,81	H	3,49	Cl	12,93	N	7,66
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

Gef.	C	43,90	H	3,37	Cl	13,15	N	7,67
------	---	-------	---	------	----	-------	---	------

3-Benzoyl-2'-hydroxymethyl-1,1'-oxydibenzyl-
di(pyridiniumnitrat)

HGG 12-NO₃

4,8 g(10 mMol) HGG 12-Cl (Darstellung siehe S.186) werden in 10 ml Wasser gelöst und unter Rühren mit 2,15 g(25 mMol) Natriumnitrat in 5 ml Wasser und 1 Tropfen konzentrierter Salpetersäure versetzt. Nach Kühlen und Anreiben mit einem Glasstab bildet sich ein Niederschlag. Der Feststoff wird abgesaugt und aus wenig Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

Ausbeute: 2,75 g(58%) Farblose Nadeln.

Schmp. 141-143°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

Analyse: $C_{20}H_{19}N_5O_9$ (473,4) Nr. 18646(CHN)

Ber.	C	50,74	H	4,05	N	14,80
------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.	C	50,52	H	3,97	N	14,77
------	---	-------	---	------	---	-------

3-Benzoyl-2'-hydroxymethyl-1,1'-oxydibenzyl-
di(pyridiniumrhodanid)

HGG 12-SCN

Eine Lösung aus 4,8 g(10 mMol) HGG 12-Cl (Darstellung siehe S. 186) in 10 ml Wasser versetzt man tropfenweise mit einer Lösung aus 2,3 g(25 mMol) Kaliumrhodanid in 6 ml Wasser. Es scheidet sich ein gelbes Öl ab. Die Reaktionsmischung wird mit 40 ml Wasser verdünnt, erhitzt und mit Aktivkohle behandelt. Nach Filtrieren und Kühlen bildet sich beim Anreiben mit einem Glasstab ein Feststoff.

Ausbeute: 3,05 g(66%) Gelbliches Kristallpulver.

Schmp. 142-144°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

Analyse: $C_{22}H_{19}N_5O_3S_2$ (465,5) Nr. 18647(CHN), H6172(S)

Ber.	C	56,76	H	4,11	N	15,04	S	13,78
Gef.	C	56,60	H	3,86	N	14,93	S	13,61

3-Benzoyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
dipyridinium-sulfat-dihydrat

HGG 12-SO₄

Eine Suspension von 10 g (16 mmol) HGG 12-I (Darstellung siehe S. 162) und 5,6 g (18 mmol) Silbersulfat in 250 ml Wasser wird bei 60°C eine Stunde gerührt. Nach Abkühlen filtriert man die Silbersalze ab. Zur Entfernung des überschüssigen Silbersulfats aus dem Filtrat wird das Solvens im Vakuum abgezogen, der ölige Rückstand in 200 ml einer Lösung aus gleichen Mengen Methanol und Aceton in der Wärme aufgenommen und das unlösliche Silbersulfat abgesaugt. Das Filtrat wird im Vakuum weitgehendst vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand aus Ethanol und wenig Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 6,9 g (89%) Farblose Blättchen.

Schmp. 119-121°C (Zers.) (Ethanol/Wasser)

DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

Analyse: $C_{20}H_{19}N_3O_7S \times 2 H_2O$ (481,5) Nr. 14700(CHN), H4980(S)

Ber.	C	49,88	H	4,81	N	8,73	S	6,66
Gef.	C	49,70	H	4,82	N	8,66	S	6,76

3-Cyclohexylcarbonyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumchlorid) $\times CH_3CH_2OH \times 0,5 H_2O$

HGG 42-Cl

6,1 g (10 mmol) HGG 42-I (Synthese siehe S. 158) werden in 150 ml Wasser bei 60°C gelöst und mit 4,4 g (30 mmol) frisch gefälltem Silberchlorid versetzt. Das Gemisch wird 2 h bei 60°C kräftig gerührt, dann heiß filtriert und das Filtrat im Vakuum weitgehendst eingeeengt. Der ölige Rückstand läßt sich aus 60 ml Ethanol umkristallisieren. Der nach Abkühlen ausgefallene Niederschlag wird nochmals aus Ethanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

Ausbeute: 3,5 g (73%) Farblose, hygroskopische Kristalle.
Schmp. ab 78°C (Zers.) (Ethanol) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (D_2O , TMS ext. St): $\delta = 0,9-2,5$ (m, 10 H, Cyclohexan-H), 1,05 (t, $J=7$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 3,28 (m, 1 H, CO-CH), 3,48 (q, $J=7$ Hz, 2 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$), 4,5 (s, 2 H, CH_2OH und 0,5 H_2O), 6,25 und 6,37 (jeweils: s, 2 H, N- $\text{CH}_2\text{-O}$), 7,85-9,55 (m, 9 H, Methin-H und Pyridinium-H).

Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ (481,4)
Nr. 15375 (CHN), H5083 (Cl)

Ber.	C	54,88	H	6,70	Cl	14,73	N	8,72
Gef.	C	54,51	H	6,42	Cl	14,68	N	8,72

3-Cyclohexylcarbonyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen- di(pyridiniumperchlorat)

HGG 42- ClO_4

1,5 g (3 mMol) HGG 42-Cl (Darstellung siehe S. 189) werden in 10 ml Wasser gelöst und mit 20 ml einer gesättigten Lösung von Natriumperchlorat (400 g/l) versetzt. Man saugt das ausgefallene, schwerlösliche Salz ab, wäscht mit Wasser nach und kristallisiert aus Wasser um.

Ausbeute: 1,45 g (84%) Farblose Kristalle.

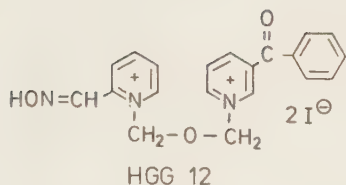
Schmp. 180-182°C (Zers.) (Wasser) DC (Cell/BEW): $R_F = 0,7$

Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_{11}$ (554,3) Nr. 18705 (CHN), H6195 (Cl)

Ber.	C	43,33	H	4,55	Cl	12,79	N	7,58
Gef.	C	43,11	H	4,31	Cl	12,85	N	7,23

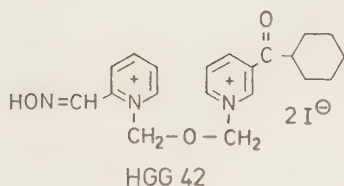
IV-Spektroskopische Untersuchungen von HGG 12 und HGG 42

Zur Untersuchung der Salze werden von HGG 12-I und HGG 42-I jeweils 5×10^{-5} molare Lösungen in dem entsprechenden Solvens hergestellt. Als Lösungsmittel dienen Wasser, Citratpuffer pH 3,3 und Phosphatpuffer pH 7,4. Die Pufferlösungen wurden nach einer Literaturvorschrift¹⁷⁰⁾ frisch dargestellt und mit einem geeichten pH-Meter nochmals auf ihre Genauigkeit überprüft. Die gemessenen Absorptionen sind in Tabelle 25 zusammengestellt.



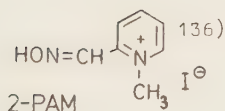
Lösungsmittel	$\lambda_{\max}$ (nm)	log ϵ
Puffer pH 3,3	273	4,187
	296	4,170
Puffer pH 7,4	271	4,262
	296	4,132
	356	(3,995)

Abnahme der Bande bei 356 nm mit einer Halbwertszeit von 2 Tagen.

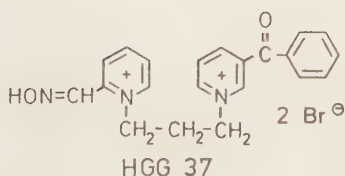


Puffer pH 3,3	268	3,909
	276(s)	3,893
	302	4,057
Puffer pH 7,4	267	3,906
	276(s)	3,873
	303	3,902
	350	(3,906)

Abnahme der Bande bei 350 nm mit einer Halbwertszeit von 2 Tagen.

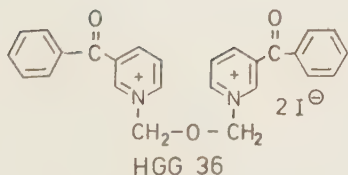


H ₂ O	293	4,428
Natronlauge 0,1 N	225	4,456
	336	4,447



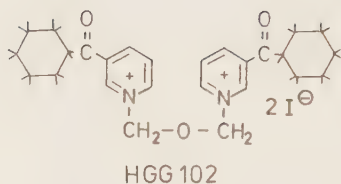
Puffer pH 3,3	272	
	292	
Puffer pH 7,4	271	
	293	
	342	

Im Spektrum von HGG 37 bei pH 7,4 ist im Zeitraum von 4 Tagen keine Veränderung zu beobachten.



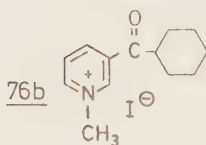
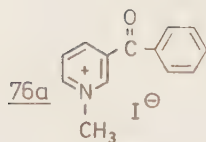
H ₂ O	268	4,328
Puffer pH 7,4	288	
	370	
	473	

Es ist eine zeitlich abhängige Ausbildung der Banden bei 473 und 370 nm zu beobachten.



Lösungsmittel	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$
H ₂ O	262	4,078
	266	4,136
	274	4,367
Puffer pH 7,4	268	
	357	
	440	

Es ist eine zeitlich abhängige Ausbildung der Banden bei 350 und 440 nm zu beobachten.



H ₂ O	266	4,617
Natronlauge 0,01 N	266	
	342	
H ₂ O	262(s)	
	266	
	274(s)	
Natronlauge 0,01 N	262(s)	
	266	
	274(s)	
	326	

Messung der Komplexbande von HGG 12-Betain

Aus HGG 12-Cl (Darstellung S. 185) und Natronlauge werden äquimolare, wäßrige Lösungen hergestellt und sofort UV-spektroskopisch im Wellenlängenbereich von 800 bis 500 nm vermessen. Die Komplexbande kann bei folgenden Konzentrationen beobachtet werden : 0,5; 0,1; 0,05 und 0,01 Mol/l.

Lage der Bande: 610 nm(Schulter), $\log \epsilon$: 0,59

(Zur Vermessung der extinktionsschwachen Bande werden Küvetten mit Schichtdicken von d=1 cm, 5 cm und 10 cm verwendet.)

E. ANHANG

Tabelle 26: Codenummern der dargestellten Dipyridiniumsalze und Seitenzahlen zur Auffindung der pharmakologischen Daten und der Darstellung der Verbindungen.

Substanz	Pharm.Daten Seite	Darst. Seite	Substanz	Pharm.Daten Seite	Darst. Seite
HGG 1	26	116	HGG 49	69	169
HGG 2	41	130	HGG 50	61	162
HGG 3	26	117	HGG 52	61	156
HGG 4	26	118	HGG 53	78	174
HGG 5	26	118	HGG 54	61	161
HGG 6	20	114	HGG 58	61	155
HGG 7	20	112	HGG 60	61	156
HGG 8	20	114	HGG 61	76	170
HGG 9	69	168	HGG 62	61	160
HGG 10	31	121	HGG 63	69	168
HGG 11	31	120	HGG 65	84	179
HGG 12	62	162	HGG 66	48	137
HGG 13	31	121	HGG 67	48	138
HGG 14	31	125	HGG 68	48	138
HGG 15	41	131	HGG 69	61	157
HGG 16	41	131	HGG 70	61	157
HGG 17	31	122	HGG 71	69	167
HGG 18	34	126	HGG 73	61	155
HGG 19	34	126	HGG 74	85	182
HGG 21	61	154	HGG 77	61	161
HGG 22	41	132	HGG 78	85	185
HGG 23	41	133	HGG 79	84	178
HGG 24	41	134	HGG 80	84	181
HGG 25	41	133	HGG 81	61	160
HGG 26	41	133	HGG 82	61	159
HGG 28	20	114	HGG 83	62	164
HGG 29	68	166	HGG 84	31	120
HGG 30	20	113	HGG 85	84	179
HGG 31	41	131	HGG 86	84	178
HGG 32	61	157	HGG 87	31	124
HGG 33	78	174	HGG 88	31	124
HGG 34	41	132	HGG 89	84	180
HGG 35	41	134	HGG 90	84	180
HGG 36	85	182	HGG 91	84	181
HGG 37	76	170	HGG 92	84	181
HGG 39	62	165	HGG 93	61	159
HGG 41	68	167	HGG 97	76	172
HGG 42	61	158	HGG 98	76	173
HGG 43	62	163	HGG 99	76	172
HGG 44	62	164	HGG 100	76	173
HGG 45	68	167	HGG 101	61	156
HGG 46	62	163	HGG 102	85	183
HGG 47	61	161			

F. LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) G.SCHRADER: Die Entwicklung neuer insektizider Phosphorsäureester, Verlag Chemie, Weinheim, 3.Auflage (1963)
- 2.) C.FEST und K.I.SCHMIDT: The Chemistry of Organophosphorous Pesticides, Springer Verlag, Berlin (1973)
- 3.) R.D.O'BRIAN: Toxic Phosphorous Esters, Academic Press, London (1960)
- 4.) D.F.HEATH: Organophosphorous Poisons. Anticholinesterases and Related Compounds, Pergamon Press, Oxford (1961)
- 5.) W.FORTH, D.HENSCHLER, W.RUMMEL: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2.Aufl., S.78-97, B.I.Wissenschaftsverlag, Mannheim (1977)
- 6.) J.A.COHEN, R.A.OOSTERBAAN in Cholinesterases and Anticholinesterase Agents, G.B.KOELLE, Ed., Handbuch exp. Pharmacol., Ergw. XV, S.299, Springer Verlag, Berlin (1963)
- 7.) D.NACHMANSOHN: Proteins in Bioelectricity, Acetylcholinesterase and Rezeptor in Handb. sens. Physiol. Springer Verlag, Berlin (1971)
- 8.) T.L.ROSENBERRY: Acetylcholinesterase in Advances in Enzymology 43, 103 (1975)
- 9.) D.J.TRIGGLE, C.R.TRIGGLE: Chemical Pharmacologie of the Synapse, Academic Press, London (1976)
- 10.) A.J.TREVOR, M.A.GORDON, K.K.PARKER, S.L.CHAN: Life Sciences 23, 1209 (1978)
- 11.) N.ENGELHARD, K.PRCHAL, M.NENNER: Angew.Chem. 79, 604 (1967)
- 12.) W.D.ERDMANN, L.LENDLE: Ergeb. inneren Med. Kinderheilkunde (N.F.) 10, 104 (1958)
- 13.) J.H.WILLS: in Cholinesterases and Anticholinesterase Agents, G.B.KOELLE, Ed., Handb. exp. Pharmacol., Ergw. XV, S.883, Springer Verlag, Berlin (1963)
- 14.) A.LÜTTRINGHAUS, I.HAGEDORN: Arzneim.Forsch. 14, 1 (1964)
- 15.) W.D.ERDMANN, H.ENGELHARD: Arzneim.Forsch. 14, 5 (1964)
- 16.) I.HAGEDORN, W.H.GÜNDEL, K.SCHOENE: Arzneim.Forsch. 19, 603 (1969)
- 17.) T.A.LOOMIS, B.SALAFSKY: Tox.appl.Pharmacol., 5, 685 (1963)
- 18.) E.HEILBRONN, B.TOLAGEN: Biochem.Pharmacol. 14, 73 (1965)
- 19.) The Merck Index, Paul G. Stecher, Ed., Merck u. Co. Inc., Rahway, N.Y. (1960) 7. Ed., S. 967
- 20.) T.A.LOOMIS, B.SALAFSKY: J.Pharmacol.exp.Ther. 144, 301 (1964)
- 21.) K.SCHOENE: Biochem.Pharmacol. 20, 2527 (1971)
- 22.) F.BERENDS, G.H.POSTHUMUS, I.VAN DER SLUYS, F.A.DIERKAUF: Biochem.Biophys.Acta 34, 576 (1959)
- 23.) J.H.FLEISHER, L.W.HARRIS: Biochem.Pharmacol. 14, 641 (1965)
- 24.) H.O.MICHEL, R.E.HACKLEY, L.BERKOWITZ, G.LIST, E.B.HACKLEY, M.GILLIAN, M.PANKAU: Arch.Biochem.Biophys. 121, 29 (1967)
- 25.) J.H.FLEISHER, L.W.HARRIS, E.F.MURTHA: J.Pharmacol.exp.Ther. 156, 345 (1967)
- 26.) W.D.ERDMANN: Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak.exp.Phath. 263, 61 (1969)
- 27.) H.OLDIGES: Privatmitteilung Grafschaft
- 28.) H.OLDIGES, K.SCHOENE: Arch.Toxikol. 26, 293 (1970)
- 29.) K.SCHOENE: Dissertation Freiburg (1967)
- 30.) S.DOMSCHKE, W.D.ERDMANN: Arch.Toxikol. 25, 127(1969)

- 31.) J.SCHENK, W.LÖFFLER, N.WEGER: Arch.Toxikol. 36, 71 (1976)
- 32.) W.D.ERDMANN, G.SCHMIDT: Soman, Gutachten mit Auswertung der vorhandenen Literatur, Göttingen (1968)
- 33.) W.KÖNIG: Chemische Kampfstoffe, Wirkung auf den Organismus, Deutscher Militärverlag, Berlin (1964)
- 34.) H.C.LAWLER: J.Biol.Chem. 236, 2296 (1961)
- 35.) L.T.KREMZER, I.B.WILSON: J.Biol.Chem. 238, 1714 (1963)
- 36.) R.J.KITZ, I.B.WILSON: J.Biol.Chem. 237, 3245 (1962)
- 37.) J.O.BULLOCK, D.A.FARQUHARSON, F.C.G.HOSKIN: Biochem. Pharmacol. 26, 337 (1977)
- 38.) S.RUMP, J.FAFF: in Medical Protection against Chemical Warfare Agents, Almquist&Wiksell, Stockholm (1976) S.109
- 39.) R.JOVIC, H.S.BACHELARD, A.G.CLARK, P.C.NICHOLAS: Biochem. Pharmacol. 20, 519 (1971)
- 40.) H.J.PREUSSER: Z.Zellforsch.mikrosk.Anat. 80, 436 (1967)
- 41.) S.OKONEK: Arch.Toxikol. 29, 255 (1972)
- 42.) a) J.C.SMITH, C.J.CAVALLITO, F.F.FOLDES: Biochem.Pharmacol. 16, 1438 (1967)
b) B.R.BAKER, R.E.GIBSON: J.Med.Chem. 14, 315 (1971)
- 43.) C.J.CAVALLITO, H.S.YUN, J.C.SMITH, F.F.FOLDES: J.Med.Chem. 12, 134 (1969) und 13, 221 (1970)
- 44.) W.K.BERRY, D.R.DAVIES: Biochem.Pharmacol. 19, 927 (1970)
- 45.) P.DIRNHUBER, D.M.GREEN: J.Pharm.Pharmac. 30, 419 (1978)
- 46.) F.IVERSON, A.R.MAIN: Biochemistry 8, 1889 (1969)
- 47.) Hergestellt im Batelle Institut, Frankfurt am Main
- 48.) J.HOOS: Diplomarbeit Universität Freiburg (1973)
- 49.) K.SCHOENE, J.STEINHANSES, H.OLDIGES: Biochem.Pharmacol. 25, 1955 (1976)
- 50.) L.W.HARRIS, W.C.HEYL, D.L.STITCHER, C.A.BROOMFIELD: Biochem.Pharmacol. 27, 757 (1978)
- 51.) H.J.FLEISHER, L.W.HARRIS, E.F.MURTHA: J.Pharmacol.exp.Ther. 156, 345 (1967)
- 52.) K.SCHOENE: in Symposium, Schutz vor hochtoxischen Substanzen, S.141 Schmallerberg-Grafschaft (1977)
- 53.) T.A.LOOMIS, D.D.JOHNSON: Toxicol.appl.Pharmacol. 8, 533 (1966)
- 54.) O.L.WOLTHUIS, E.M.COHEN: Biochem.Pharmacol. 16, 361 (1967)
- 55.) W.D.ERDMANN: Forschungsbericht 1971-1975, Göttingen (1976)
- 56.) F.HOBBIGER: in Cholinesterases and Anticholinesteras Agents, G.B.KOELLE, Ed., Handbuch exp. Pharmakol., Ergw. XV, S.921, Springer Verlag, Berlin (1963)
- 57.) K.SCHOENE, E.M.STRAKE: Biochem.Pharmacol. 20, 1041 (1971)
- 58.) W.D.ERDMANN: Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 263, 61 (1969)
- 59.) K.STADE: Pharmakologie und Klinik synthetischer Gifte, Deutscher Militärverlag, Berlin (1964)
- 60.) B.BOSKOVIC, P.STERN: Arch.Toxikol. 26, 306 (1970)
- 61.) J.H.FLEISHER, L.W.HARRIS, G.R.MILLER, N.C.THOMAS, W.J.CLIFF: Toxicol.appl.Pharmacol. 16, 40 (1970)
- 62.) P.M.LUNDY: Can.J.Physiol.Pharmacol. 56, 857 (1978)
- 63.) J.G.CLEMENT: European J.Pharmacol. 53, 135 (1979)
- 64.) F.FONNUM: in Cholinergic Mechanisms, P.G.WASER, Ed., S. 401, Raven Press, New York (1975)
- 65.) S.GINSBURG, I.B.WILSON: J.Am.Chem.Soc. 79, 481 (1957)
- 66.) I.STARK: Dissertation Freiburg (1971)
- 67.) I.HAGEDORN, I.STARK, K.SCHOENE, H.SCHENKEL: Arzneimittel Forsch. 28, 2055 (1978)

- 68.) Gmelins Handbuch der anorg. Chemie, Natrium Erg.B. Lfg.7, S. 317, Verlag Chemie, Weinheim (1973)
- 69.) I.HAGEDORN, I.STARK, H.P.LORENZ: Angew.Chem. 84, 354 (1972)
- 70.) M.NENNER: Biochem.Pharmacol. 23, 1255 (1974)
- 71.) a) H.C.GÖRNER: Diplomarbeit Freiburg (1972)
b) P.HOFFMANN: Diplomarbeit Freiburg (1970)
- 72.) a) H.P.LORENZ: Dissertation Freiburg (1970)
b) H.P.LORENZ: Unveröffentlichte Ergebnisse
- 73.) E.H.OTTO: Diplomarbeit Freiburg (1973)
- 74.) K.B.AUGUSTINSSON, H.HASSELQUIST: Acta.Chem.Scand. 18, 1006 (1964)
- 75.) K.B.AUGUSTINSSON: Biochem.Biophys.Acta 128, 351 (1966)
- 76.) a) R.M.KRUPKA: Canad.J.Biochem. 42, 677 (1964)
b) R.M.KRUPKA: Biochemistry 4, 429 (1965)
- 77.) F.Hoffmann-La Roche, Swiss Pat. 249970 (1949)
Chem.Abstr. 43, 7973a (1949)
- 78.) J.HOOSE: Dissertation Freiburg (1978)
- 79.) H.J.PETTELKAU: Dissertation Freiburg (1972)
- 80.) W.HOHLER: Dissertation Freiburg (1973)
- 81.) P.GRAMMATICAKIS: Bull.Soc.Chim.France 480 (1959)
- 82.) R.L.SHRINER, R.G.CHILD: J.Am.Chem.Soc. 74, 549 (1952)
- 83.) D.E.MOORE, G.P.HESS: Biochemistry 14, 2386 (1975)
- 84.) A.ALBERT, E.P.SERJEANT: Ionization constants of acids and bases, Methuen, London (1962)
- 85.) F.BERGAMANN, I.B.WILSON, D.NACHMANSON: J.Biol.Chem. 186, 693 (1950)
- 86.) A.INOUE, Y.SHINAGAWA, Y.TAKAISHI: Arch.Intern.Pharmacodyn. 144, 319 (1963)
- 87.) Y.C.MARTIN: J.Med.Chem. 13, 145 (1970)
- 88.) Organikum S.440, 13.Aufl. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften (1974)
- 89.) Handbook of Chemistry and Physics, The Chemical Rubber Co. 52, C-468 (1971-1972)
- 90.) S.M.MC ELVAIN, R.ADAMS: J.Am.Chem.Soc. 45, 2738 (19)
- 91.) C.O.BADGETT, R.C.PROVOST, C.L.OGG, C.F.WOODWARD: J.Am.Chem.Soc. 67, 1135 (1945)
- 92.) R.CHARRONAT, M.HARRISPE, J.V.HARRISPE, L.CHEVILLARD: Bull.Soc.Chim.France 1014 (1948)
- 93.) C.O.BADGETT, C.F.WOODWARD: J.Am.Chem.Soc. 69, 2907 (1947)
- 94.) Z.J.VEJDELEK, M.PROTIVA: Coll.Czech.Chem.Comm. 16, 344 (1951)
- 95.) Ya.L.GOL'FGARB: J.Appl. Chem.(USSR) 10, 515 (1937)
Chem.Abstr. 31, 6657 (1937)
- 96.) H.ZINNER, H.FIEDLER: Arch.Pharm. 291/63, 330 (1958)
- 97.) F.A.DANIHAR, B.E.HACKLEY, A.B.ASH: J.Org.Chem. 31, 2709 (1966)
- 98.) P.A.PLATTNER, W.KELLER, A.BOLLER: Helv.Chim.Acta 37, 1379 (1954)
- 99.) V.BOEKELHEIDE, W.J.LINN: J.Am.Chem.Soc. 76, 1286 (1954)
- 100.) S.FORMAN: J.Org.Chem. 29, 3323 (1964)
- 101.) A.MARKOVAC, C.L.STEVENS, A.B.ASH, B.E.HACKLEY: J.Org.Chem. 35, 841 (1970)
- 102.) A.MARKOVAC, C.L.STEVENS, A.B.ASH, B.E.HACKLEY, G.M.STEINBERG: J.Heterocycl.Chem. 14, 19 (1977)
- 103.) a) R.H.MIZZONI: in Heterocyclic Compounds, E.KLINGSBERG, Ed., Band 14,4, S.123, Interscience New York (1964)
b) R.H.MIZZONI: in Heterocyclic Compounds, R.A.ABRAMO-VITCH, Ed., Band 14,4 Suppl. S.115, Interscience, New York (1975)

- 104.) J.F.VOZZA: J.Org.Chem. 27, 3856 (1962)
- 105.) H.METZGER: in Methoden der organischen Chemie (HOUBEN-WEYL-MÜLLER) Band X/4, S.129, Thieme Verlag, Stuttgart (1968)
- 106.) P.C.TEAGUE, A.R.BALLENTINE, G.L.RUSHTON: J.Am.Chem.Soc. 75, 3429 (1953)
- 107.) R.L.FRANK, C.WEATHERBEE: J.Am.Chem.Soc. 70, 3482 (1948)
- 108.) U.SCHÖLLKÖPF, E.EILERS, K.HANTKE: Liebigs Ann.Chem. 969 (1976)
- 109.) T.NAKASHIMA: J.Pharm.Soc.Japan 76, 215 (1956)
Chem.Abstr. 50, 13920f (1956)
- 110.) K.NÜTZEL: in Methoden der organischen Chemie (HOUBEN-WEYL-MÜLLER) Band 13/2a, S.47, Thieme Verlag, Stuttgart(1973)
- 111.) H.SUHR: Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz, Springer Verlag, Berlin (1965) S.230
- 112.) H.GILMAN, J.EISEH, T.SODDY: J.Am.Chem.Soc. 79, 1245(1957)
- 113.) a) R.LUKES, J.KUTHAN: Angew.Chem. 72, 919 (1960)
b) R.LUKES, J.KUTHAN: Coll.Czech.Chem.Comm. 26,1422(1961)
c) J.KUTHAN, E.JANECKOVA, M.HAVEL: Coll.Czech.Chem.Comm. 29, 143 (1964)
- 114.) a) R.C.FUSON, J.J.MILLER: J.Am.Chem.Soc. 79, 3477 (1957)
b) R.E.LYLE, D.A.NELSON: J.Org.Chem. 28, 169 (1963)
- 115.) W.HOHLER: Unveröffentlichte Ergebnisse
- 116.) M.LICHTENWALTER, J.C.BAILIE, A.J.CARTER: Pr.Iowa Acad. 43, 205 (1936) Chem.Abstr.32, 4150 (1938)
- 117.) I.BREGOVEC, V.DELJAC, Z.BINENFELD: Acta Pharm.Jugoslav. 29, 47 (1979)
- 118.) F.J.VILLANI: U.S.Pat. 3357986 (1966);Chem.Abstr. 69, 27262y (1968)
- 119.) I.B.WILSON, S.GINSBURG, C.QUAN: Arch.Biochem.Biophys. 77, 286 (1958)
- 120.) C.S.MARVEL, L.E.COLEMAN, G.P.SCOTT: J.Org.Chem. 20, 1785 (1955)
- 121.) M.C.KLOETZEL, F.L.CHUBB: J.Am.Chem.Soc. 79, 4226 (1957)
- 122.) F.J.VILLANI, M.S.KING: Org.Syn.Coll.Vol. IV, S.88, Wiley Inc., New York (1963)
- 123.) M.I.KABACHNIK, A.P.BRESTKIN, N.N.GODOVIKOV, M.J.MICHELSON, E.V.ROZENGART: Pharm.Rev. 22, 355 (1970)
- 124.) B.BELLEAU, V.D.TULLIO, Y.H.TSAI: Mol.Pharmacol. 6,41(1970)
- 125.) B.D.ROUFOGALIS, E.E.QUIST: Mol.Pharmacol. 8, 41 (1972)
- 126.) T.HEIDMANN, J.P.CHANGEUX: Ann.Rev.Biochem. 47, 317 (1978)
- 127.) D.JERCHEL, S.NOETZEI, K.THOMAS: Chem.Ber. 93, 2966 (1960)
- 128.) a) A.M.THIESS, W.HEY, H.ZELLER: Zbl.Arbeitsmed.23,97(1973)
b) U.BETTENDORF: Dtsch.Med.Wschr. 102, 396 (1977)
- 129.) H.SCHENKEL: Diplomarbeit Freiburg (1972)
- 130.) A.LÜTTRINGHAUS, F.CRAMER, H.PRINZBACH, F.M.HENGLEIN: Liebigs Ann.Chem: 613, 185 (1958)
- 131.) W.C.JENTER: Diplomarbeit Freiburg (1974)
- 132.) I.STARK: Diplomarbeit Freiburg (1968)
- 133.) D.KIRSCH: Unveröffentlichte Ergebnisse, Universität München
- 134.) H.OLDIGES: Unveröffentlichte Ergebnisse, Inst. Aerobiologie Schmallingenberg-Grafschaft
- 135.) a) A.P.PHILLIPS, R.BALTZLY: J.Am.Chem.Soc. 74, 5231(1952)
b) J.J.KAMINSKI, K.W.KNUTSON, N.BODOR: Tetrahedron 34, 2857 (1978)
- 136.) W.H.GÜNDEL: Dissertation Freiburg (1969)
- 137.) a) I.CHRISTENSON: Acta Pharm.Suec. 5, 23 (1968)

- 137.) b) I.CHRISTENSON: Acta Pharm.Suec. 5, 249 (1968)
- 138.) a) E.N.SHAW: in Heterocyclic Compounds, E.KLINGENBERG, Ed., Band 14,2, S.1, Interscience New York (1961)
- 138.) b) O.R.RODIG: in Heterocyclic Compounds, R.A.ABRAMO-VITCH, Ed., Band 14, Suppl.1, S.309, Wiley New York (1974)
- 139.) U.EISNER, J.KUTHAN: Chem.Rev. 72, 1 (1972)
- 140.) R.A.ABRAMOVITCH, J.G.SAHA: Adv.Heterocycl.Chem. 6, 229 (1966)
- 141.) A.G.ANDERSON, G.BERKELHAMMER: J.Org.Chem. 23, 1109 (1958)
- 142.) W.H.GÜNDEL: Unveröffentlichte Ergebnisse
- 143.) I.HAGEDORN, W.H.GÜNDEL: Arzneim.Forsch. 26, 753 (1976)
- 144.) W.D.ERDMANN: Forschungsbericht 1975-1978, Göttingen (1979)
- 145.) W.HAUSER, J.ABB, P.MEIER, N.WEGER: Paper presented on the 20th Congress of the European Society of Toxicology, Berlin (1978)
- 146.) a) D.KUHNEN-CLAUSEN: Inst. für Aerobiologie, Grafschaft-Schmallenberg, Unveröffentlichte Ergebnisse
- 146.) b) D.KUHNEN-CLAUSEN: Toxicol.Appl.Pharmacol. 23, 433 (1972)
- 147.) U.HELLM: Universität Bonn, Unveröffentlichte Ergebnisse
- 148.) D.KIRSCH: Vortrag auf der Sitzung des Oximverbandes am 27.11.1978 in München
- 149.) P.M.LUNDY, K.P.TREMBLAY: European J.Pharmacol. 60, 47 (1979)
- 150.) B.COLLIER, F.C.MC INTOSH: Can.J.Physiol.Pharmacol. 47, 127 (1969)
- 151.) L.T.POTTER: J.Physiol.(London) 206, 145 (1970)
- 152.) T.NAKASHIMA: Yakugaku Zasshi 77, 7298 (1957); Chem.Abstr. 52, 6345g (1958)
- 153.) H.ERDTMANN, F.HAGLID, I.WELLINGS: Acta Chem.Scand. 17, 1717 (1963)
- 154.) A.PINNER: Chem.Ber. 34, 4234 (1901)
- 155.) Organikum S.443 13.Aufl. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin (1974)
- 156.) H.M.WUEST, E.H.SAKAL: J.Am.Chem.Soc. 73, 1210 (1951)
- 157.) E.H.HUNTRESS, H.C.WALTER: J.Org.Chem. 13, 735 (1948)
- 158.) A.BINZ, C.RÄTH: Liebigs Ann.Chem. 486, 95 (1931)
- 159.) E.KÖNIGS, G.KINNE, W.WEISS: Chem.Ber. 57, 1172 (1929)
- 160.) J.W.CHITTUM, C.G.TINDALL, R.D.HOWELLS, V.COATES, M.D.SHIE: J.Chem.Eng.Data 19, 294 (1974)
- 161.) G.MACHEK: Monatsh.Chem. 72, 77 (1938)
- 162.) E.Y.TSEKHANOVICH, I.YA.POSTOVSKII, V.F.DEGTYAREV: Zhur. Obshchei Khim. 25, 1162 (1955); Chem.Abstr. 50, 3434a (1956)
- 163.) W.E.FEELY: U.S.Pat. 2991285 (1958); Chem.Abstr. 56, 7283h (1962)
- 164.) M.A.NEIRABEYEH, J.C.ZIEGLER, B.GROSS: Synthesis 811 (1976)
- 165.) W.A.NOYES: ORG.SYN.Coll.Vol.II, S.108 (1943)
- 166.) R.WOLFFENSTEIN, F.HARTWICH: Chem.Ber. 48, 2043 (1915)
- 167.) B.M.ANDERSON, C.J.CIOTTI, N.O.KAPLAN: J.Biol.Chem. 234, 1219 (1959)
- 168.) H.E.FRENCH, K.SEARS: J.Am.Chem.Soc. 73, 469 (1951)
- 169.) M.T.LE GOFF, R.BENGELMANS: Bull.Soc.Chim.France 2056 (1974)
- 170.) KÜSTER, THIEL, FISCHBECK: Log.Rechentafeln, 74.-83.Aufl. S.142, Verlag de Gruyter, Berlin (1958)

L e b e n s l a u f

Am 3. April 1949 wurde ich als Sohn des Polizeibeamten Friedrich Groß und seiner Ehefrau Rosa, geb. Koppenhöfer, in Lörrach geboren.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich die Grundschule in Weil am Rhein und anschließend das Hebelgymnasium in Lörrach bis zum Abitur 1968.

1968 - 1969 leistete ich meinen Grundwehrdienst ab.

Im Wintersemester 1969/70 nahm ich an der Universität Neuchâtel/Schweiz das Studium der Chemie auf, das ich 1974 mit dem Diplôme d'ingénieur chimiste abschloß.

1974 begann ich mit der vorliegenden Dissertation, die unter der Leitung von Frau Professor Dr. I. Hagedorn stand. Daneben war ich Kursleiter im Chemischen Praktikum für Mediziner und seit 1977 bin ich wissenschaftlicher Angestellter (Assistent).

